

I280879

847261

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

發明專利說明書

公告本

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94116567

※申請日期：94 年 05 月 20 日

※IPC 分類：

一、發明名稱：

Abik ³¹/₄₃₅

(中) 新應用

(英) New use

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 輝瑞製品股份有限公司

(英) PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中) 1. 葛羅弗 弗勒二世

(英) 1. FULLER, JR., GROVER F.

地 址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 馬克斯 凱爾利二世

(英) KEHRLI, JR., MARCUS EUGENE

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2004/05/25 ; 60/574,171 ☒ 有主張優先權

I280879

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

847261

發明專利說明書

公告本

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94116567

※申請日期：94 年 05 月 20 日

※IPC 分類：

一、發明名稱：

Abik ³¹/₄₃₅

(中) 新應用

(英) New use

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 輝瑞製品股份有限公司

(英) PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中) 1. 葛羅弗 弗勒二世

(英) 1. FULLER, JR., GROVER F.

地 址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 馬克斯 凱爾利二世

(英) KEHRLI, JR., MARCUS EUGENE

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2004/05/25 ; 60/574,171 ☒ 有主張優先權

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於過氧化小體（peroxisome）增生活化受體（PPAR）促動劑，特別是 PPAR α 促動劑，其係用於治療反芻動物之負能量平衡，尤其是治療與反芻動物負能量平衡（NEB）有關之疾病。

【先前技術】

反芻動物之過渡期係定義為由懷孕後期跨越至泌乳早期之期間。有時將其定義為分娩前 3 週至分娩後 3 週之期間，且已經延長為分娩前 30 天至分娩後 70 天（J. N. Spain 及 W. A. Scheer, 三州乳業營養研討會，2001, 13）。

能量平衡係定義為攝取的能量減去釋出的能量；若能量攝取不足以滿足維持生存與生產（例如，產乳）之需求時，則描述該動物呈負能量平衡狀態。呈負能量平衡之乳牛必定要尋找能量來彌補其身體儲備量之不足。因此，有負能量平衡之乳牛傾向於喪失體能及體重，能量不足情況更嚴重的乳牛係以更快速度喪失體能與體重。

反芻過渡期中將乳牛之礦物質與能量平衡及整體健康予以完善管理乃至為重要的，因為此一間歇期對於乳牛接下來的健康、生產與獲利能力具有關鍵重要性。

由於不像單胃哺乳動物可直接由消化道吸收少量葡萄糖，反芻動物幾乎完全依賴肝臟的糖質新生作用來滿足其

(2)

葡萄糖需求。產犢前後的飼料攝取量會降低，使得丙酸酯（瘤胃中形成之主要葡萄糖原前驅物）不足夠。來自飲食或骨骼肌之胺基酸分解代謝對於葡萄糖合成也有顯著貢獻。

長鏈脂肪酸（或，非酯化脂肪酸，NEFAs）也會從體脂游離出來。分娩前約 7 天就已經提高含量之 NEFAs，對於分娩後早期之乳牛係為一種重要的能量來源，能量不足越大，則血液中的 NEFA 濃度越高。有些工作者推測，泌乳早期（參見本文上述之 Bell 及其中的參考資料）之哺乳 NEFA 攝取量負擔了一部分的乳脂肪合成。循環的 NEFA 係由肝臟取出，且利用粒線體而被氧化為二氧化碳及酮體（包括 3-羥基丁酯），或經由酯化作用將該 NEFA 轉化為三酸甘油酯及貯存物。非反芻之哺乳動物之中，咸信 NEFA 進入粒線體之入口是由酵素，肉毒鹼棕櫚醯基轉移酶（CPT-1），控制。然而，一些研究已經證實哺乳動物於過渡期之 CPT-1 活性改變甚小（參見上文之 Drackley）。再者，肝臟合成極低密度脂蛋白以幫助三酸甘油酯由肝臟運出之能力受到限制。

要注意的是，若牛肝臟之 NEFA 攝取量變成過量，則酮體之蓄積可導致酮血症。脂肪肝可導致其他病症之恢復期延長、健康問題之影響範圍增加、及發展成為會死亡之“倒牛”。

因此，脂肪肝是反芻動物（尤其是高產量的乳牛）之一種代謝疾病，其於過渡期會負面影響疾病抵抗力（皺胃

(3)

異位、跛足）、免疫功能（乳房炎、子宮內膜炎）、繁殖表現（發情、分娩間隔期、胎牛存活率、卵巢囊腫、乳房炎、子宮內膜炎、胎盤滯留）、及乳產量（高峰乳產量，305 天之乳產量）。分娩日之後普遍形成脂肪肝，且進展為一種誘發式（次發的）酮血症。此現象係由增加自血液吸收之 NEFA 的酯化反應、加上反芻動物肝臟之三酸甘油酯（呈極低密度脂蛋白之型式）的分泌能力低所致。

經由改善能量平衡，或治療負能量平衡，將可降低後遺症之負面範圍。

就人類而言，長期施用 PPAR α （過氧化小體增生活化受體 α ）活性之刺激子，可提供治療血脂異常、冠狀動脈症、及一些遺傳性酵素缺乏症（P. T. Ines, P. Gervois, B. Staels, *Current Opinion Lipidology*, 1999, 10, 2, 151）的治療性助益。然而，許多生物學上的、代謝上的、及生理上的途徑在單胃哺乳動物與哺乳動物之間是不同的。因為瘤胃內的微生物幾乎獨佔地消化食物中的碳水化合物，故本申請案範疇內的一項典型且重要的實例是能量代謝。牛之碳水化合物的主要來源是揮發性脂肪酸，於肝臟內將該脂肪酸再合成為葡萄糖。

經由調節參與哺乳動物之糖質新生作用、生酮作用、脂肪酸攝取及氧化之基因，PPAR α 基因也涉及多種代謝過程（M. C. Sugden, K. Bulmer, G. F. Gibbons, B. L. Knight, M. J. Holness, *Biochem J.*, 2002, 364, 361）。

最近，Drackley 氏假設分娩前之高脂肪飲食可能增加

(4)

PPAR α 基因之表現，導致肝氧化作用增加且反芻動物過渡期之牛肝組織的脂肪酸酯化作用降低。然而，生物過程之交互運作如所揭示一般地複雜，但使得能量平衡最佳化所需之重要基因、酵素及內源性受質的知識卻有限。再者，儘管 NEFA 是乳及葡萄糖兩者之生物合成所需的關鍵性受質，尚未明瞭如何改良 PPAR 之表現作用可影響牛乳生產、或乳品質、脂肪分解或糖質新生作用。

普遍需要一種安全、有效治療反芻動物之負能量平衡的方法。特別是，有需要治療諸如羊及牛的反芻動物，更特別的是治療圍產期（periparturient）的羊及牛，尤其是圍產期乳牛。

更特別的是，冀求一種安全、有效治療反芻動物之負能量平衡相關之反芻疾病的方法，該疾病包括初發及次發酮血症、倒牛（downer cow）症候群、消化不良、無食慾、胎盤滯留、皺胃異位、免疫功能不全、乳房炎、子宮（內膜）炎、不孕、低生育率、跛足、亞急性瘤胃酸中毒、及緊迫（例如，熱、不良飼養環境、過度擁擠、運輸、凌駕式支配或生病）有關之不當養份攝取。

該治療方法較好是容易地經口或非經腸地施用，較好不出現殘留物於肉及/或乳中，且較好不需要禁銷（withholding）期。較好對飼料及動物經手者也無毒性

本案業已發現式 I 化合物用於舒緩式、預防式或治療式治療反芻動物之負能量平衡的新穎用途。尤其是，吾等已發現式 I 化合物之新穎用途，其係用於舒緩式、預防式

(5)

或治療式治療反芻動物之負能量平衡相關的反芻動物疾病。

本發明一方面係關於式 I 化合物、其異構物、該化合物之前藥或異構物、或該化合物之藥學上可接受之鹽類、異構物或前藥的應用，其係用於製造藥物，藉以舒緩式、預防式或治療式治療反芻動物之負能量平衡。

本發明之另一方面係關於一種舒緩式、預防式或治療式治療反芻動物之負能量平衡的方法，其包括對一反芻動物施用有效劑量之式 I 化合物、其異構物、該化合物之前藥或異構物、或該化合物之藥學上可接受之鹽類、異構物或前藥。

本發明之其他方面係界定於本案說明書及申請專利範圍之中。

美國臨時專利申請案案號 (US) 60/574171，於本發明優先權日當時並未公開，其係公開於國際專利申請案公開號 (WO) 04/048334，其揭示 PPAR 活化劑，該 PPAR 活化劑被描述成對於多種病症（包括心血管性及代謝性疾病）有效。

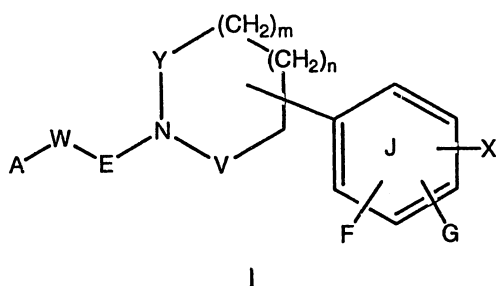
美國臨時專利申請案案號 (US) 60/574136，該案與本案共享優先權日，其揭示 PPAR 促動劑於提高哺乳動物血清葡萄糖濃度上之應用。

【發明內容】

發明之摘要說明

(6)

本發明之第一方面係提供如同美國專利申請案 60/574171 及國際專利申請案 WO04/048334 中揭示之如下所示式 I 化合物、其異構物、該化合物之前藥或異構物、或該化合物之藥學上可接受之鹽類、異構物或前藥，於製造藥物以用於舒緩式、預防式或治療式治療反芻動物負能量平衡上的用途：



其中 m 與 n 各自獨立為 1 或 2；

V 與 Y 各自獨立為 a) 伸甲基、或 b) 羰基；

F 與 G 各自獨立為 a) 氫基、b) 鹵基、c) 隨意被 1 至 9 個氟基取代之 (C_1-C_4) 烷基、d) (C_3-C_6) 環烷基、e) 羥基、f) (C_1-C_4) 烷氧基、或 g) (C_1-C_4) 烷硫基；

X 是 a) $-Z$ 或 b) $-B-C(R^1R^2)-Z$ ；

B 是 a) 氧基、b) 硫基、c) 亞硫醯基、d) 磺醯基、e) 伸甲基、或 f) $-N(H)-$ ；

Z 是 a) $-C(O)OH$ 、b) $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、c) $-C(O)O-(C_0-C_4)$ 烷基-芳基、d) $-C(O)-NH_2$ 、e) 羥胺羰基、f) 四唑基、g) 四唑基胺羰基、h) 4,5-二氫-5-酮-1,2,4-噁二唑-3-基、i) 3-酮異噁唑烷-4-基-胺羰基、j) $-C(O)N(H)SO_2R^4$ 、或 k) $-NH-SO_2R^4$ ；其中 R^4

(7)

是 a) (C₁-C₆) 烷基、b) 胺基、或 c) 單-N-或二-N,N-(C₁-C₆) 烷胺基，其中該 R⁴ 中的 (C₁-C₆) 烷基取代基各自隨意被 1 至 9 個氟基取代；

R¹ 是 a) H、b) (C₁-C₄) 烷基、或 c) (C₃-C₆) 環烷基；

R² 是 a) H、b) (C₃-C₆) 環烷基、或 c) 完全飽和、或部分飽和、或完全不飽和之 1 至 4 員直鏈或支鏈碳鏈；其中該碳鏈中的碳原子可隨意被 1 或 2 個各自獨立選自氧原子或硫原子之雜原子取代，且其中該硫原子可隨意被酮基單次或二次取代；

其中 R² 之碳鏈中的碳原子可各自被隨意取代為下列：a) 各自被鹵基單次、二次或三次取代之碳原子、b) 隨意被羥基或 (C₁-C₄) 烷氧基單次取代之碳原子、或 c) 隨意被酮基單次取代之碳原子；及

其中 R² 之碳鏈中的碳原子可隨意被 Q 單次取代；

其中 Q 為部份飽和、或完全飽和、或完全不飽和之 3 至 8 員環，其隨意具有 1 至 4 個各自獨立選自氧原子、硫原子或氮原子之雜原子；或者 Q 是由兩個分別為部份飽和、或完全飽和、或完全不飽和之 3 至 6 員環所組成的稠合雙環，其中該雙環具有 1 至 4 個各自獨立選自氧原子、硫原子或氮原子之雜原子；

其中該 Q 環隨意被下列取代基單次、二次或三次取代：a) 鹵基、b) (C₂-C₆) 烯基、c) (C₁-C₆) 烷基、d) 羥基、e) (C₁-C₆) 烷氧基、f) (C₁-C₄) 烷硫基、g) 胺

(8)

基、h) 硝基、i) 氰基、j) 酮基、k) 羧基、l) (C₁-C₆) 烷氧羰基、或 m) 單-N-或二-N,N-(C₁-C₆) 烷基胺基；其中 Q 環上的 (C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷氧基隨意被下列取代基單次、二次或三次各自獨立地取代：a) 鹵基、b) 羥基、c) (C₁-C₆) 烷氧基、d) (C₁-C₄) 烷硫基、e) 胺基、f) 硝基、g) 氰基、h) 酮基、i) 羧基、j) (C₁-C₆) 烷氧羰基、或 k) 單-N-或二-N,N-(C₁-C₆) 烷基胺基；其中 Q 環上的 (C₁-C₆) 烷基取代基也隨意被 1 至 9 個氟基取代；

或其中 R¹ 與 R² 連接在一起形成 3 至 6 員之完全飽和碳環，其隨意具有 1 個選自氧原子、硫原子或氮原子之雜原子而形成雜環；

E 是 a) 羰基、b) 磺醯基、或 c) 伸甲基；

W 是 a) 鍵、b) 羰基、c) -N(H)-、d) -N((C₁-C₄) 烷基)-、e) (C₂-C₈) 烯基、f) 氧基、g) -(C₁-C₄) 烷基-O-、h) -NH-(C₁-C₄) 烷基-、或 i) -(C₁-C₆) 烷基-；其中 W 之 (C₁-C₆) 烷基及 (C₂-C₈) 烯基可隨意被下列取代基單次或二次取代：a) 酮基、b) 鹵基、c) (C₁-C₆) 烷氧羰基、d) (C₁-C₆) 烷基、e) (C₂-C₆) 烯基、f) (C₃-C₇) 環烷基、g) 羥基、h) (C₁-C₆) 烷氧基、i) (C₁-C₄) 烷硫基、j) 胺基、k) 氰基、l) 硝基、m) 單-N-或二-N,N-(C₁-C₆) 烷基胺基、或 n) -NH-(C₁-C) 烷基胺基；

或者，其中 W 是 CR⁷R⁸，其中 R⁷ 與 R⁸ 聯接在一起

(9)

而形成 3 至 6 員之完全飽和碳環；

A 是 a) 單 -N- 或二 -N,N- (C₁-C₆) 烷胺基；b) (C₂-C₆) 烷鹽胺基；c) (C₁-C₆) 烷氧基；d) 部份飽和、或完全飽和、或完全不飽和之 3 至 8 員環，其隨意具有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子、或氮原子之雜原子；或 e) 由兩個各自為部分飽和、或完全飽和、或完全不飽和之 3 至 6 員環所組成之稠合雙環，其中該雙環隨意具有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子、或氮原子之雜原子；及

其中該 A 環隨意被下列取代基單次、二次或三次各自獨立地取代：a) 酮基、b) 羧基、c) 鹵基、d) (C₁-C₆) 烷氧羰基、e) (C₁-C₆) 烷基、f) (C₂-C₆) 烯基、g) (C₃-C₇) 環烷基、h) (C₃-C₇) 環烷基 (C₁-C₆) 烷基、i) 羥基、j) (C₁-C₆) 烷氧基、k) (C₁-C₄) 烷硫基、l) (C₁-C₄) 烷磺鹽基、m) 胺基、n) 氰基、o) 硝基、或 p) 單 -N- 或二 -N,N- (C₁-C₆) 烷胺基；其中該 A 環上的 (C₁-C₆) 烷基及 (C₁-C₆) 烷氧基隨意被下列取代基單次、二次或三次各自獨立地取代：a) 鹵基、b) 羥基、c) 被 1 至 9 個氟基隨意取代之 (C₁-C₄) 烷基、d) (C₃-C₆) 環烷基、e) (C₁-C₆) 烷氧基、f) 胺基、或 g) 單 -N- 或二 -N,N- (C₁-C₆) 烷胺基；

或者，其中該 A 環被部分飽和、完全飽和、或完全不飽和之 3 至 8 員環隨意單次取代，該 3 至 8 員環隨意具有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子、或氮原子之雜原子；且其中該 3 至 8 員環隨意被下列取代基單次、二次或三次各自

(10)

獨立地取代：a) 鹵基、b) 羥基、c) 隨意被 1 至 9 個氟基取代之 (C₁-C₄) 烷基、d) (C₃-C₇) 環烷基、e) 隨意被 1 至 9 個氟基取代之 (C₁-C₆) 烷氧基、f) 胺基、g) 單-N-或二-N,N-(C₁-C₆) 烷胺基、或 h) (C₁-C₄) 烷硫基；

前提是，

1) 當 V 與 Y 各自為伸甲基，且 m 與 n 各自為 1 而形成 6 員哌啶環時，則此環於 4-位置以外的其他位置被苯環（命名為 J）取代；

2) 當 E 是羰基，W 是鍵，且 X 是 -B-C(R¹R²)-Z，其中 R¹ 與 R² 各自為氫、B 是 -O-或 -N(H)-，且 Z 是 -C(O)OH 或 -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基時，則 F 或 G 有一者必定是 a) -(C₁-C₄) 烷基、b) (C₃-C₆) 環烷基、c) (C₁-C₄) 烷氧基、或 d) (C₁-C₄) 烷硫基。

更特別的是，本發明提供式 I 化合物之用途，其進一步具有如下前提：

3) 當 E 是羰基，W 是鍵，X 是 -Z，且 Z 是 -C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄) 烷基，或 -C(O)NH₂ 時，則 F 或 G 有一者必定是 a) -(C₁-C₄) 烷基、b) (C₃-C₆) 環烷基、c) (C₁-C₄) 烷氧基、或 d) (C₁-C₄) 烷硫基。

更特別的是，本發明提供式 I 化合物之用途，其中 V 及 Y 各自為伸甲基；或其中 V 及 Y 有一者是羰基，而另一者是伸甲基。

更特別的是，本發明提供式 I 化合物之用途，其中

(11)

E 是羰基；

W 是 a) 鍵、b) 氧基、c) $-N(H)-$ 、d) $-N(H)-$ (C₁-C₄) 烷基、e) $-(C_1-C_4)$ 烷基、f) $-(C_1-C_4)$ 烷基-O-、或 g) CR^7R^8- ，其中 R⁷ 及 R⁸ 連接在一起而形成 3 員之完全飽和碳環；及

A 是部分飽和、或完全飽和、或完全不飽和之 3 至 8 員環，其隨意具有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子、或氮原子之雜原子；

其中該 A 環隨意被下列取代基單次、二次或三次各自獨立地取代：a) 酮基、b) 羧基、c) 鹵基、d) (C₁-C₆) 烷氧羰基、e) (C₁-C₆) 烷基、f) (C₂-C₆) 烯基、g) (C₃-C₇) 環烷基、h) (C₃-C₇) 環烷基 (C₁-C₆) 烷基、i) 羥基、j) (C₁-C₆) 烷氧基、k) (C₁-C₄) 烷硫基、l) (C₁-C₄) 烷磺醯基、m) 胺基、n) 氰基、o) 硝基、或 p) 單-N-或二-N,N-(C₁-C₆) 烷胺基；其中該 A 環上的 (C₁-C₆) 烷基及 (C₁-C₆) 烷氧基隨意被下列取代基單次、二次或三次各自獨立地取代：a) 鹵基、b) 羥基、c) 被 1 至 9 個氟基隨意取代之 (C₁-C₄) 烷基、d) (C₃-C₆) 環烷基、e) (C₁-C₆) 烷氧基、f) 胺基、或 g) 單-N-或二-N,N-(C₁-C₆) 烷胺基；

或者，其中該 A 環被部分飽和、完全飽和、或完全不飽和之 3 至 8 員環隨意單次取代，該 3 至 8 員環隨意具有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子、或氮原子之雜原子；且其中該 3 至 8 員環隨意被下列取代基單次、二次或三次各自

(12)

獨立地取代：a) 鹵基、b) 羥基、c) 隨意被 1 至 9 個氟基取代之 (C₁-C₆) 烷基、d) (C₃-C₇) 環烷基、e) 隨意被 1 至 9 個氟基取代之 (C₁-C₆) 烷氧基、f) 胺基、g) 單-N-或二-N,N-(C₁-C₆) 烷胺基、或 h) (C₁-C₄) 烷硫基。

更特別的是，本發明提供式 I 化合物之用途，其中

A 是 a) 苯基，其隨意被 1 或 2 個各自獨立地選自下列之取代基取代：1) -(C₁-C₆) 烷基、2) -CF₃、3) -OCF₃、4) -(C₁-C₆) 烷氧基、5) (C₃-C₇) 環烷基、6) 鹵基、7) -(C₁-C₄) 烷硫基、或 8) 羥基；或 b) 噻唑基，其隨意地且各自獨立地被下列取代基取代：1) 1 或 2 個甲基、或 2) 苯基，其隨意地且各自獨立地被 1 或 2 個選自下列之取代基取代：a) -(C₁-C₆) 烷基、b) -CF₃、c) -OCF₃、d) -(C₁-C₆) 烷氧基、e) (C₃-C₇) 環烷基、f) 鹵基、g) -(C₁-C₄) 烷硫基、或 h) 羥基。

更特別的是，本發明提供式 I 化合物之用途，其中

F 及 G 各自獨立為 a) 氫、b) 鹵基、c) (C₁-C₄) 烷基、或 d) (C₁-C₄) 烷氧基；

X 是 a) -Z、或 b) -B-C(R¹R²)-Z；

B 是 a) 氧基、b) 硫基、或 c) -N(H)-；

Z 是 a) -C(O)OH、b) -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基、c) -C(O)NH₂、或 d) 四唑基；

R¹ 是 a) 氫、或 b) 甲基；及

R² 是 a) 氫、或 b) 完全飽和、或部分飽和、或完全

(13)

不飽和之 1 至 4 員直鏈或支鏈碳鏈；其中該碳鏈中的碳原子可隨意被 1 或 2 個各自獨立選自氧原子或硫原子之雜原子取代；

其中 R^2 之碳鏈中的碳原子可隨意被 Q 單次取代；

其中 Q 為部份飽和、或完全飽和、或完全不飽和之 3 至 8 員環，其隨意被 1 至 4 個各自獨立選自氧原子、硫原子或氮原子之雜原子取代。

更特別的是，本發明提供式 I 化合物之用途，其中

R^1 是 a) 氫、或 b) 甲基；及

R^2 是 a) 氫、b) 甲基、或 c) $-O-CH_2-$ 苯基。

更特別的是，本發明提供化合物，其中

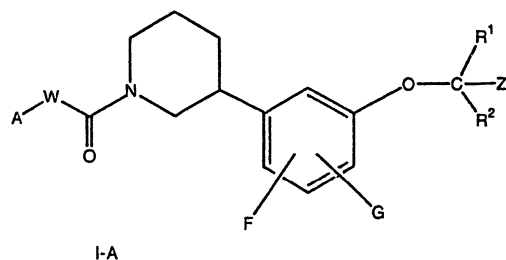
m 是 1，n 是 1，且 V 及 Y 各自為伸甲基而形成哌啶環；

X 是 $-B-C(R^1R^2)-Z$ ；

B 是氧基；及

該苯環（命名為 J）係連接在該哌啶環之 3-位置。

特別是，本發明係提供如下所示之式 I-A 化合物的用途，其中



其中 R^1 及 R^2 各自獨立為 a) 氫、或 b) 甲基；

F 及 G 各自獨立為 a) 氫、或 b) 甲基；及

(14)

Z 是 $-C(O)OH$ 。

特別是，本發明提供該式 I-A 化合物的用途，其中

W 是 a) 氧基、b) $-N(H)-$ 、c) $-N(H)-(C_1-C_4)$ 烷基、d) $-(C_1-C_4)$ 烷基-、或 e) $-(C_1-C_4)$ 烷基-O-；且

A 是隨意被 a) $-(C_1-C_4)$ 烷基、b) $-CF_3$ 、c) $-OCF_3$ 、d) $-(C_1-C_4)$ 烷氧基、e) 環丙基、f) 鹵基、g) $-(C_1-C_4)$ 烷硫基、或 h) 羥基取代之苯基。

特別是，本發明係提供該式 I-A 化合物的用途，其中

W 是鍵；且

A 是噻唑基，其隨意被下列取代基取代：a) 1 或 2 個甲基，或 b) 苯基，該苯基隨意被 1) $-(C_1-C_4)$ 烷基、2) $-CF_3$ 、3) $-OCF_3$ 、4) $-(C_1-C_4)$ 烷氧基、5) 環丙基、6) 鹵基、或 7) $-(C_1-C_4)$ 烷硫基取代。

更特別的是，本發明係提供式 I 化合物的用途，其中

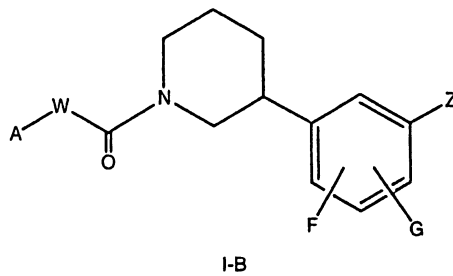
m 是 1，n 是 1，且 V 及 Y 各自為伸甲基而形成哌啶環；

X 是 $-Z$ ；及

該苯環（命名為 J）係連接在該哌啶環之 3-位置。

特別是，本發明提供如下所示之式 I-B 化合物的用途

(15)



其中 F 及 G 各自為 a) 氫、b) 甲基、c) 氟基、或 d) 甲氧基；及

Z 是 a) $-C(O)OH$ 、b) $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、或 c) $-C(O)NH_2$ 。

更特別的是，本發明提供式 I-B 化合物，其中

W 是 a) $-(C_1-C_4)$ 烷基、或 b) $-(C_1-C_4)$ 烷基-O-；且

A 是苯基，其隨意被 a) $-(C_1-C_4)$ 烷基、b) $-CF_3$ 、c) $-OCF_3$ 、d) $-(C_1-C_4)$ 烷氧基、e) 環丙基、f) 鹵基、或 g) 羥基取代。

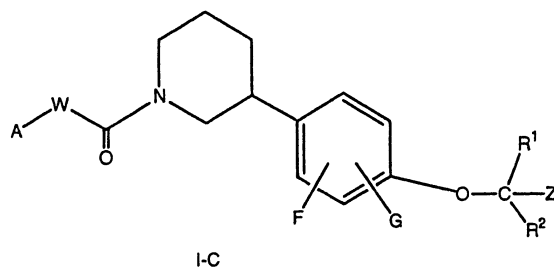
更特別的是，本發明提供式 I-B 化合物的用途，其中

W 是鍵；且

A 是噻唑基，其隨意被下列取代基取代：a) 1 或 2 個甲基，或 b) 苯基，該苯基被 1) $-(C_1-C_4)$ 烷基、2) $-CF_3$ 、3) $-OCF_3$ 、4) $-(C_1-C_4)$ 烷氧基、5) 環丙基、或 6) 鹵基隨意取代。

特別是，本發明提供如下所示之式 I-C 化合物的用途

(16)



其中 R^1 及 R^2 各自獨立為 a) 氫、或 b) 甲基；

F 及 G 各自獨立為 a) 氫、或 b) 甲基；及

Z 是 $-C(O)OH$ 。

更特別的是，本發明提供該式 I-C 化合物的用途，其中

W 是 a) 氧基、b) $-N(H)-$ 、c) $-N(H)-(C_1-C_4)$ 烷基、d) $-(C_1-C_4)$ 烷基-、或 e) $-(C_1-C_4)$ 烷基-O-；且

A 是苯基，其隨意被 a) $-(C_1-C_4)$ 烷基、b) $-CF_3$ 、c) $-OCF_3$ 、d) $-(C_1-C_4)$ 烷氧基、e) 環丙基、f) 鹵基、g) $-(C_1-C_4)$ 烷硫基、或 h) 羥基取代。

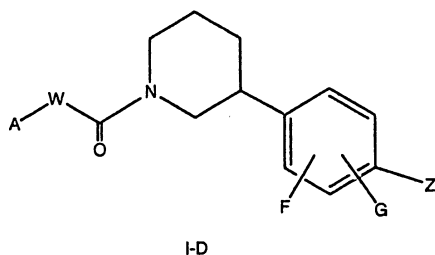
更特別的是，本發明也提供該式 I-C 化合物的用途，其中

W 是鍵；且

A 是噻唑基，其隨意被下列取代基取代：a) 1 或 2 個甲基，或 b) 苯基，該苯基隨意被 1) $-(C_1-C_4)$ 烷基、2) $-CF_3$ 、3) $-OCF_3$ 、4) $-(C_1-C_4)$ 烷氧基、5) 環丙基、6) 鹵基、或 7) $-(C_1-C_4)$ 烷硫基取代。

特別是，本發明提供如下所示之式 I-D 化合物的用途

(17)



其中 F 及 G 各自為 a) 氫、b) 甲基、c) 氟基、或 d) 甲氧基；及

Z 是 a) $-C(O)OH$ 、b) $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、或 c) $-C(O)NH_2$ 。

更特別的是，本發明提供該式 I-D 化合物之用途，其中

W 是 a) $-(C_1-C_4)$ 烷基、或 b) $-(C_1-C_4)$ 烷基-O-；且

A 是苯基，其隨意被 a) $-(C_1-C_4)$ 烷基、b) $-CF_3$ 、c) $-OCF_3$ 、d) $-(C_1-C_4)$ 烷氧基、e) 環丙基、f) 鹵基、或 g) $-(C_1-C_4)$ 烷硫基、或 h) 經基取代。

更特別的是，本發明提供該式 I-D 化合物的用途，其中

W 是鍵；且

A 是 a) 噻唑基，其隨意被下列取代基取代：1) 1 或 2 個甲基，或 2) 苯基，該苯基被 i) $-(C_1-C_4)$ 烷基、ii) $-CF_3$ 、iii) $-OCF_3$ 、iv) $-(C_1-C_4)$ 烷氧基、v) 環丙基、或 vi) 鹵基隨意取代；或是 b) 苯基，其隨意被 1) $-(C_1-C_4)$ 烷基、2) $-CF_3$ 、3) $-OCF_3$ 、4) $-(C_1-C_4)$ 烷氧基、5) 環丙基、6) 鹵基、或 7) $-(C_1-C_4)$ 烷硫基取代

(18)

更特別的是，本發明提供式 I 化合物的用途，如下文實驗章節中的實例所述者。

本發明之另一方面係關於式 I 化合物於製造藥物上之應用，該藥物係用於與反芻動物負能量平衡有關之疾病的舒緩式、預防式或治療式療法。

本發明之另一方面係關於式 I 化合物於製造藥物上之應用，該藥物係用於舒緩式、預防式或治療式治療反芻動物之負能量平衡，其中阻止或緩解了肝組織大量蓄積三酸甘油酯，及/或阻止或緩解了過度提高血清中非酯化脂肪酸的濃度。

本發明之另一方面係關於式 I 化合物於製造藥物上之應用，該藥物係用於舒緩式、預防式或治療式治療反芻動物之負能量平衡相關疾病，其中阻止或緩解了肝組織大量蓄積三酸甘油酯，及/或阻止或緩解了過度提高血清中非酯化脂肪酸的濃度。

較好，如同本文所述之本發明之各方面所提及的，反芻動物之負能量平衡相關的反芻動物疾病包括一種或一種以上各自獨立地選自下列之疾病：脂肪肝症候群、難產、免疫功能失調、免疫功能不全、中毒、初發及次發酮血症、倒牛症候群、消化不良、無食慾、胎盤滯留、皺胃異位、乳房炎、子宮（內膜）炎、不孕、低生育率、跛足、亞急性瘤胃酸中毒、及緊迫（例如，熱、不良飼養環境、過度擁擠、運輸、凌駕式支配或生病）有關之不當養份攝取

(19)

。本發明也提供改良乳牛標準飲食、但維持適當能量平衡的能力。

更好的是，如同本文所述之本發明之各方面所提及的，反芻動物之負能量平衡相關的反芻動物疾病包括一種或一種以上選自下列之疾病：脂肪肝症候群、初發酮血症、倒牛症候群、子宮（內膜）炎、及低生育率。

本發明之另一方面係關於式 I 化合物於改善生育率上之應用，包括降低復工速率、正常卵巢週期、改善懷孕率、及改善胎牛存活率。

本發明之另一方面係關於式 I 化合物於製造藥物上之應用，該藥物係用於有效流動穩定之管理，藉以提供分娩及產乳。

本發明之另一方面係關於式 I 化合物於製造藥物上之應用，該藥物係用於改善或維持過渡期過程中的反芻動物肝臟功能及體內平衡（homeostatic）訊號。

本發明之另一方面，其中式 I 化合物係於分娩前 30 天至分娩後 70 天之期間內施用。

本發明之另一方面，其中式 I 化合物係於分娩前施用，也可隨意於分娩過程中施用。

本發明之再一方面，其中式 I 化合物係於分娩後施用。

本發明之再一方面，其中式 I 化合物係於分娩過程中施用。

更好的是，式 I 化合物係於分娩前 3 週至分娩後 3 週

(20)

之期間內施用。

本發明之另一方面，其中式 I 化合物係於分娩後之最初 7 天期間內施用高達 3 次。

較好，式 I 化合物係於分娩後最初的 24 小時期間內施用一次。

本發明之另一方面，其中式 I 化合物係於分娩前施用、且分娩後施用高達 4 次。

本發明之另一方面，其中式 I 化合物係於分娩過程中施用，隨後於分娩後施用高達 4 次。

本發明之另一方面係關於式 I 化合物於製造藥物上之應用，該藥物係用於舒緩式、預防式或治療式治療反芻動物之負能量平衡，且用於增加反芻動物之乳品質及/或乳產量。

本發明之一較佳方面，其中乳品質之增加係由反芻動物乳汁中的酮體含量減少為證。

本發明之另一方面，其中尖峰乳產量增加。

較好，該反芻動物是牛或羊。

本發明之另一方面，其中反芻動物乳產量的全面提升係於 305 天之牛泌乳期間內達到。

本發明之另一方面，其中反芻動物乳產量的全面提升係於牛泌乳期之最初 60 天內達到。

較好，該反芻動物乳產量的全面提升、或尖峰乳產量增加、或乳品質增加係由乳牛達成。

本發明之另一方面，其中反芻動物乳品質及/或乳產

(21)

量的增加係於施用式 I 化合物至一健康的反芻動物之後才達到的。

本發明之另一方面，其中提供式 I 化合物，應用於獸醫用藥上。

本發明之一較佳方面，其中提供式 I 化合物，應用於反芻動物之負能量平衡的舒緩式、預防式或治療式療法中。

本發明之一較佳方面，其中提供式 I 化合物，應用於反芻動物之負能量平衡相關疾病的舒緩式、預防式或治療式療法中，其中該疾病較好係選自由脂肪肝症候群、難產、免疫功能失調、免疫功能不全、中毒、初發及次發酮血症、倒牛症候群、消化不良、無食慾、胎盤滯留、皺胃異位、乳房炎、子宮（內膜）炎、不孕、低生育率、跛足、亞急性瘤胃酸中毒、及緊迫（例如，熱、不良飼養環境、過度擁擠、運輸、凌駕式支配或生病）有關之不當養份攝取所組成之類群。

本發明之另一方面，其中提供式 I 化合物應用於反芻動物之負能量平衡相關疾病的舒緩式、預防式或治療式療法中，且應用於增加反芻動物乳品質及/或量。

本發明之另一方面，其中提供用於舒緩式、預防式或治療式治療反芻動物之負能量平衡的套組，其包括下列：

a) 式 I 化合物，

b) 隨意地，一種或一種以上之藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑，及

(22)

c) 用於裝納 a) 及隨意地 b) 的包裝物。

較好的是，該套組係用於舒緩式、預防式或治療式治療反芻動物之負能量平衡相關疾病。

更好的是，該套組係用於舒緩式、預防式或治療式治療脂肪肝症候群、難產、免疫功能失調、免疫功能不全、中毒、初發及次發酮血症、倒牛症候群、消化不良、無食慾、胎盤滯留、皺胃異位、乳房炎、子宮（內膜）炎、不孕、低生育率及跛足。

尤其好的是，該套組進一步包括用於舒緩式、預防式或治療式治療反芻動物之負能量平衡、或反芻動物之負能量平衡相關疾病的使用說明。

"過渡期"乙詞表示分娩前 30 天至分娩後 70 天。

本文所使用之"治療"、"治"或"療法"等詞包括舒緩式、預防式及治療式治療。

本文所使用之"負能量平衡"乙詞係表示經由食物所得之能量不足以維持生存及生產（乳汁）所需。

本文所使用之"牛"乙詞包括小母牛、初產母牛及多產母牛。

"健康反芻動物"表示該反芻動物不出現下列指標之徵兆：脂肪肝症候群、難產、免疫功能失調、免疫功能不全、中毒、初發及次發酮血症、倒牛症候群、消化不良、無食慾、胎盤滯留、皺胃異位、乳房炎、子宮（內膜）炎、不孕、低生育率及跛足。

本文所使用之乳"品質"乙詞係表示乳汁中的蛋白質、

(23)

脂肪、乳糖、體細胞及酮體的含量。乳品質的增加係由脂肪、蛋白質或乳糖含量的增加，或者，體細胞濃度或酮體濃度的減少而達成的。

乳產量增加，可表示增加乳固體、或乳脂肪、或乳蛋白質的含量，或者，增加所生產之乳體積。

本文所使用之"過度蓄積三酸甘油酯"乙詞係表示肝臟組織中含有大於 10%重量/重量之生理上的三酸甘油酯濃度。

本文所使用之"過度提高血清中非酯化脂肪酸的濃度"係表示血清中的非酯化脂肪酸濃度大於 800 微莫耳/公升血清。

除非特別指明，"分娩前"乙詞表示分娩前 3 週至分娩當日。

"分娩當時"表示新生兒被推擠出子宮之後的 24 小時。

"圍產期 (periparturient)"表示由分娩前之時期開始、至分娩後之時期結束之間的時期。

"藥學上可接受"乙詞係表示載體、稀釋劑、載劑、賦形劑、及/或鹽類必須要與配方中的其他組份相容，且對其接受者不是有害的。

本文所使用之"治療上有效劑量之化合物"乙詞係表示該劑量能夠有效呈現出反芻動物於活性位置上之治療上或生物學上的活性，無不當副作用（例如，過度之毒性、刺激或過敏反應），當採用本發明之方式使用時，其具有呈

(24)

適當比例之利益/風險比。

提及本發明化合物之應用時，除非特別陳明，應該在任何時候都理解為包括該化合物之全部活性型式，例如，包括其游離型，例如游離酸或鹼型式，也包括全部的前藥、多晶型物、水合物、溶劑化物、互變異構物、立體異構物（例如，非鏡相異構物及鏡相異構物）等等；以及如上所述之全部藥學上可接受之鹽。將可理解的是，本發明也包括這些化合物之適合的活性代謝產物（呈任何適當型式）的應用。

用詞"前藥"係表示作為藥物前驅物之化合物，其施用之後，經由一些化學或生理學過程（例如，被帶到生理 pH 或經由酵素作用的前藥可被轉化為所欲之藥物型式），體內釋出藥物。一經切割作為範例的前藥，則釋出對應之游離酸，這種式 I 化合物之可水解的成酯殘基包括具有羧基基團者（但不受限於此），其中游離氫被下列基團置換：（C₁-C₄）烷基、（C₂-C₇）烷醯基氧基甲基、具有 4 至 9 個碳原子之 1-（烷醯基氧基）乙基、具有 5 至 10 個碳原子之 1-甲基-1-（烷醯基氧基）-乙基、具有 3 至 6 個碳原子之烷氧羰基氧基甲基、具有 4 至 7 個碳原子之 1-（烷氧羰基氧基）乙基、具有 5 至 8 個碳原子之 1-甲基-1-（烷氧羰基氧基）乙基、具有 3 至 9 個碳原子之 N-（烷氧羰基）胺基甲基、具有 4 至 10 個碳原子之 1-（N-（烷氧羰基）胺基）乙基、3-酞基、4-巴豆內酯基（crotonolactonyl）、 γ -丁內酯-4-基、二-N, N-（C₁-C₂）

(25)

烷基胺基 (C₂-C₃) 烷基 (例如, β -二甲基胺乙基)、胺基甲醯基-(C₁-C₂) 烷基、N, N-二(C₁-C₂) 烷基胺基甲醯基-(C₁-C₂) 烷基、及哌啶基-、吡咯烷基-、或嗎啉基(C₂-C₃) 烷基。

作為範例之環的說明 (其係用於說明式 I 化合物所包括之上位環), 及式 (I) 與製法章節中所使用之其他用語的說明 (包括經同位素標幟之化合物), 可參見美國專利申請案 US60/574171 及國際專利申請案 WO04/048334 (第 37-41 頁), 該等申請案併入本案作為參考。

發明之詳細說明

一般而言, 本發明所使用的化合物可利用包括化學技術領域中已知之類似方法製得, 如同美國專利申請案 US60/574171 及國際專利申請案 WO04/048334 (第 41-67 頁) 揭示者, 該等申請案併入本案作為參考。

式 I 化合物之前藥可根據熟悉該項技術者已知之類似方法製備, 如同美國專利申請案 US60/574171 及國際專利申請案 WO04/048334 (第 68-69 頁) 揭示者, 該等申請案併入本案作為參考。

本發明所使用之一些式 I 化合物或其合成過程中的中間物具有不對稱碳原子, 故有鏡相異構物或非鏡相異構物。分開非鏡相異構物與鏡相異構物混合物之方法包括熟悉該項技術者熟知者, 且進一步說明於美國專利申請案 US60/574171 及國際專利申請案 WO04/048334 (第 84 頁

(26)

) 揭示者，其係併入本案作為參考。

本發明所使用之一些式 I 化合物是酸性，彼等與藥學上可接受之陽離子形成鹽。本發明所使用之一些式 I 化合物是鹼性，彼等與藥學上可接受之陰離子形成鹽。這些鹽類全部涵括在本發明之範疇內，彼等可利用習知方法製備，例如將酸與鹼實體混合，通常以化學計量之比例，於水性、或非水性、或部分水性介質中，視何者適當。回收該鹽類係利用過濾法、或者利用非溶劑沉澱並隨後過濾，蒸發溶劑，或者，在水溶液之情況下，利用冷凍乾燥法，視何者適當。藉由溶解於適當之溶劑（例如，乙醇、己烷、或水/己烷混合液）之中，可製得化合物之結晶型。

熟悉該項技術者將能了解，本發明之一些化合物可有數種互變異構形式存在。這些互變異構型全部被視為本發明之一部分。例如，本發明所使用之式 I 化合物的烯醇-酮型式涵括在本發明之範圍內。

再者，當本發明所使用之式 I 化合物形成水合物或溶劑化物時，彼等亦涵括在本發明之範疇內。

本發明所使用之式 I 化合物、其前藥、該化合物及前藥之鹽類皆予以修飾成為藥劑以用於治療，該藥劑活化哺乳動物之過氧化小體增生活化受體（PPAR）活性。因此，咸信應用於本發明之化合物，藉由活化該 PPAR 受體，可刺激涉及脂肪酸氧化反應之關鍵基因的轉錄作用。藉由這些基因之活性本質，這些基因也降低了三酸甘油酯與 NEFA 之血漿濃度，且阻止三酸甘油酯蓄積於反芻動物之

(27)

肝臟內。

特別是 PPAR α 促動劑，其係用於治療反芻動物之負能量平衡，尤其是治療與反芻動物負能量平衡（NEB）有關之疾病。

【實施方式】

經由下文所述之分析法中的本發明化合物之活性，證實了本發明之式 I 化合物、其前藥、該化合物及前藥之鹽類作為藥劑於治療上述反芻動物之疾病/病症上的用途。

PPAR FRET 分析法

受體-配體連結後，利用細胞核受體測量共同活化子之恢復狀態，為一種評估配體經由細胞核受體產生功能性反應之能力的方法。RRAR FRET（螢光共振能量轉換）分析法係測定細胞核受體與共同活化子之間的配體依賴性交互作用。GST/PPAR（ α 、 β 及 γ ）配體結合區（LBD）係以附加鎘之抗-GST 抗體予以標幟，而含有胺基終端長鏈生物素分子之 SRC-1（固醇受體共同活化子-1）合成肽係以鍵結著鏈黴抗生物素蛋白（streptavidin）之別藻藍素（allophycocyanin）（APC）加以標幟。配體結合至 PPAR LBD，造成一結構性變化，使得 SRC-1 得以結合。一旦 SRC-1 結合，供應者 FRET 分子（鎘）趨近接受者分子（APC），導致供應者（337 nm 激發波長，620 nm 放射波長）與接受者（620 nm 激發波長，665 nm 放

(28)

射波長) 的螢光能量轉換。665 nm 放射波長相對於 620 nm 放射波長之增加比值，是一種配體-PPAR LBD 補充 SRC-1 合成肽之能力的測量值，故也是一種配體經由 PPAR 受體產生功能性反應之能力的測量值。

[1] GST/PPAR LBD 表現情形。人類 PPAR α LBD (氨基酸 235-507) 融合至 pGEX-6P-1 (Pharmacia 廠, Piscataway, 紐約州) 中的穀胱甘肽 S-轉移酶 (GST) 之羧基端。GST/PPAR α LBD 融合蛋白質係於 BL21D[DE3]pLysS 細胞中表現，利用 50 μ M IPTG 室溫培養 16 小時 (以 A₆₀₀ 約為 0.6 誘發細胞)。融合蛋白質係於穀胱甘肽 sepharose 4B 珠子上純化，於濃度降低的 10mM 穀胱甘肽中溶離，透析係對抗 4°C 之 1xPBS。利用布萊德弗 (Bradford) 分析法定量融合蛋白質 (M.M. Bradford, Analst. Biochem. 72: 248-254; 1976)，於 -20°C、含有 40% 甘油與 5mM DTT 之 1xPBS 中保存。

[2] FRET 分析法。FRET 分析法之反應混合物係由下列組成：含有 20 nm GST/PPAR α LBD 之 1x FRET 緩衝液 (50mM Tris-Cl pH 8.0, 50mM KCl, 0.1 毫克/毫升 BSA, 1mM EDTA 及 2mM DTT)；40 nm 之 SRC-1 肽 (氨基酸 676-700, 5'-長鏈生物素-CPSSHSSLTERHKILHRLQLQEGSPS-NH₂，購自 American Peptide 公司, Sunnyvale, 加州)；2 nm 之共軛著鎔之抗-GST 抗體 (Wallac 廠, Gaithersburg, 馬里蘭州)；40 nm 共軛著鎔抗生物素蛋白之 APC (Wallac 廠)；及對

(29)

照化合物與測試化合物。利用水將終體積增加至 100 微升，轉移至黑色 96 孔盤 (Microfluor B, Dynex (Chantilly, VA))。令此反應混合液於 4°C 靜置反應，於 Victor 2 盤讀器 (Wallac 廠) 上判讀螢光。所示數據為 665 nm 放射波長相對於 615 nm 放射波長之比值

選擇性測量法

過渡性轉感分析法係利用 HepG2 肝腫瘤細胞株。

利用一表現質體將 HepG2 細胞過渡性轉感，該質體編碼 hPPAR α 、hPPAR β 及 hPPAR γ 嵌合型受體，及含有酵母菌上游活化序列 (UAS) 之報告子，該 UAS 序列位於調控蟲螢光素酶報告子基因之病毒 E1B 啟動子的上游。此外，質體 pRSV β -gal 係用來調控轉感效率。令 HepG2 細胞於補充 10% FBS 與 1 μ M 非必需氨基酸之 DMEM 中生長。第一天，將細胞分注至 100 毫米直徑之培養皿， 2.5×10^6 /皿，於 37°C / 5% CO₂ 中培養一夜。第二天，令編碼嵌合型受體、蟲螢光素酶報告子基因、及 β -gal 之質體 DNA，將細胞過渡性轉感。針對每一個 100 毫米培養皿，令 15 微克之蟲螢光素酶報告子 (PG5E1b) DNA、15 微克之 Gal4-PPAR 嵌合型受體 DNA、及 1.5 微克之 β -gal 質體 DNA，與試管內之 1.4 毫升 opti-MEM 混合。將 2.8 微升之 Lipofectamine-2000 試劑加入試管內之 1.4 毫升 opti-MEM 中，室溫培養 5 分鐘。將稀釋後之 Lipofectamine-2000 試劑與上述 DNA 混合物混合，室溫培養 20 分鐘。將

(30)

新鮮培養基加入各個含有細胞之 100 毫米培養皿之後，將 2.8 毫升之 LipoFectamine2000-DNA 混合物，逐滴加入該含有 14 毫升培養基之 100 毫米培養皿，37°C 培養一夜。第三天，以胰蛋白酶處理，令細胞自 100 毫米培養皿脫離，重新置放於 96 孔盤上。每個孔槽之 150 微升培養基中，置放 2.5×10^4 個細胞，加入經培養基稀釋之 50 微升化合物。參考藥劑與被加入之測試化合物的濃度係介於 50 μ M 至 50 pM 之間。添加化合物之後，令培養盤於 37°C 培養 24 小時。隨後使用 100 微升 PBS 洗滌細胞一次，溶解細胞，利用購自 Tropix®之 Dual-Light 蟲螢光素酶套組處理細胞，並根據製造廠商建議，於 EG&G Bethold Microlumat LB96P 冷光分析儀上測定蟲螢光素酶與 β -gal 之活性。利用 GraphPad Prism™ 程式，獲得 Hep G2-hBeta EC₅₀ 值 ("EC₅₀ β ") 及 Hep G2-hAlpha EC₅₀ 值 ("EC₅₀ α ")。EC₅₀ 是 PPAR 調介轉錄反應達到其最大反應之一半時的濃度。

負能量平衡

爲了要決定負能量平衡，故測量 NEFA 或酮體之血清濃度、或肝臟組織中的三酸甘油酯濃度。高過 NEFA 及/或三酸甘油酯及/或酮體之"正常"含量者，爲負能量平衡之指標。視爲 "高過正常"或"過量"之濃度爲：

NEFA > 800 微莫耳/公升血清。

三酸甘油酯 > 10% 重量/重量 (肝組織中)。

(31)

酮體 > 1.2 微莫耳 / 公升血清。

決定血液中非酯化脂肪酸 (NEFA) 濃度及肝臟三酸甘油酯濃度之變化

化合物係於過渡期施用一次或數次，劑量為比較實驗動物之體外受體親和力測試法及牛隻之藥物動力評估的結果而預期有效者。NEFA 濃度係經由標準實驗室方法決定，例如，利用市售之 WAKO NEFA 套組 (Wako 化學公司，美國，達拉斯，德州，994-75409)，肝臟三酸甘油酯含量係利用文獻 (J.K. Drackley, J. J. Veenhuizen, M. J. Richard 及 J. W. Young, J. Dairy Sci, 1991, 74, 4254) 所述之方法決定。

於預期產犢日之前 30 天，自一商業乳品農場獲得所有的動物。牛隻之預期產犢日之前約 10-14 天，將牛隻移至個別的建築物中，並更換為 TMR-密集乾飼料。動物之預期產犢日之前約 7 天，開始登錄進行研究的動物。將動物移動至 "測試中" 的圍欄、秤重、且將每頭動物鎖在飼料柵欄上。彼時，施用適當劑量且收集適當血液樣品 (參見下表) 。

(32)

治療組	劑量	每治療組之動物數	分娩前用藥 (每隔一天=eod, 自目標日-7 開始)	分娩過程中之治療	分娩後用藥 (eod 4 次用藥)
T01 載劑 對照組		9	X	X	
T02 化合物 Z	0.5 毫克/公斤	8	X	X	
T03 化合物	0.5 毫克/公斤	11		X	
T04 化合物 Z	0.5 毫克/公斤	9		X	X

產犢後（約 30 分鐘），儘可能將牛隻快速轉移至自由畜廄之穀倉，以進行接下來的規劃性產乳（6：00 點鐘及 19：00 點鐘）。對於分娩後動物之治療，係每隔一天用藥，直到第 8 天。利用 WAKO NEFA-C 測試套組（#994-75409）分析分娩前後之 NEFA 樣品。分娩後第 5、10 及 14 天，所有牛都進行分娩後之肝臟活體組織取樣。令組織於冰上運送，冷凍保存於 -70°F。研究結束時，利用 Drackley, J. K. 等人（1991, J. Dairy Sci (74) : 4254-4264）所揭示之方法分析樣品之肝臟三酸甘油酯濃度。

與對照組比較，自研究之第一天（分娩後）至第 6 天，經過化合物 Z，（3S）-3-[3-（1-羧基-1-甲基-乙氧基）-苯基]-哌啶-1-羧酸 4-三氟甲基-苄酯，治療之全部動物皆呈現明顯較低的血清 NEFA 濃度。再者，與對照組比

(33)

較，治療組 T03 之動物於所有的時間點上皆呈現明顯較低的血清 NEFA 濃度。與安慰劑比較，於所有測量的時間點上（分娩後之第 5、10 及 14 天），全部的治療攝生法皆明顯降低肝臟三酸甘油酯濃度。

酮體

血清中的酮體濃度可利用熟悉該項技術者熟知之標準方法測定，例如，藉由用於此目的之商業上可購得之套組，包括 Sigma BHBA 套組，訂購編號 310-A。

乳含量

分析乳蛋白質、脂肪、或乳糖含量之機器可由商業上購得（Foss 集團可購得 MilkoScan™ 50、MilkoScan™ 4000、MilkoScan™ FT6000）。分析體細胞含量之機器也可由商業上購得（Foss 集團可購得 Fossomatic™ FC、Fossomatic™ Minor）。

令 124 頭懷孕、未泌乳之豪斯登（Holstein）乳牛重新安置為兩個治療組（約 0.5 毫克/公斤之安慰劑及化合物）。令動物產犢，產犢當日及產犢後第 5 天皮下注射治療。經治療之牛隻的每日平均乳產量由 41.8 增加至 43.2 公斤/天（ $p=0.052$ ）。乳品質也有顯著之改善效果（增加蛋白質及乳糖產量、減少體細胞數量）。結果示於圖 3 及圖 4，其中之化合物係表示化合物 Z。

本發明使用之化合物可單獨施用，或與一種或一種以

(34)

上之本發明化合物組合施用，或與一種或一種以上之其他藥物組合（或為上述之任何組合）而施用。

例如，本發明之化合物可與一種或一種以上之生物活性化合物或藥劑混合，該生物活性化合物或藥劑係選自鎮靜劑、止痛劑、消炎劑、回甦劑、抗菌劑、止痢劑、抗內毒素劑、抗真菌劑、呼吸刺激劑、皮質類固酮、利尿劑、抗寄生蟲劑、電解質製劑及營養補充劑、生長促進劑、激素及代謝性疾病治療劑，藉此提供更為廣泛之獸醫上或農業上的應用。

適合之活性化合物或藥劑之實例如下所示：

瘤胃澱粉酶及/或糖苷酶之抑制劑，例如，阿卡波糖（acarbose）。

鎮靜劑： α 腎上腺素促動劑，例如，甲苯噻嗪（xylazine）。

止痛劑及消炎劑：利多卡因（Lignocaine）、普卡因（Procaine）、氟尼辛（flunixin）、羥四環黴素、酮洛芬（ketoprofen）、買羅斯坎（meloxicam）及卡波芬（carprofen）。

回甦劑：依地茶鹼（Etamiphylline）、多撒普倫（Doxapram）、二丙諾菲（Diprenorphine）、莨菪鹼（Hyoscine）、酮洛芬、買羅斯坎、配西汀（Pethidine）、甲苯噻嗪及美妥芬諾（Butorphanol）。

抗菌劑：氯四環黴素、泰洛辛（Tyrosin）、安比西林（Ampicillin）、阿波黴素（Aproamycin）、頭孢喹咪（

(35)

Cefquinome) 、 頭 孢 離 新 (Cephalexin) 、 棒 酸 (Clavulanic acid) 、 氟 甲 磺 氯 黴 素 (Florfenicol) 、 丹 奴 氟 沙 星 (Danofloxacin) 、 恩 諾 氟 沙 星 (Enrofloxacin) 、 馬 寶 福 沙 星 (Marbofloxacin) 、 新 黴 素 B (Framycetin) 、 普 卡 因 青 黴 素 、 普 卡 因 苄 青 黴 素 、 苯 基 苯 氧 甲 烯 (Benzathine) 青 黴 素 、 周 效 磺 胺 (sulfadoxine) 、 甲 氧 苄 啉 (Trimethoprim) 、 磺 胺 二 甲 基 嘧 啉 (sulphadimidine) 、 八 喹 普 林 (baquiloprim) 、 鏈 黴 素 、 二 氫 鏈 黴 素 、 硫 甲 氧 基 噻 嗪 、 硫 甲 氧 基 噻 嗪 、 羥 四 環 黴 素 、 氟 尼 辛 (flunixin) 、 替 米 柯 星 (tilmicosin) 、 氯 噁 唑 西 林 (cloxacillin) 、 紅 黴 素 、 新 黴 素 、 萘 夫 西 林 (nafcillin) 、 金 黴 素 (Aureomycin) 、 來 新 黴 素 (lineomycin) 、 頭 孢 哌 酮 (cefoperazone) 、 賜 發 龍 寧 (cephalonium) 、 羥 四 環 黴 素 、 磺 胺 噻 唑 、 磺 胺 噻 嗪 及 鋅 劑 。

止 痢 劑 ： 天 仙 子 鹼 、 雙 吡 咯 、 木 炭 、 活 性 白 土 、 高 嶺 土 、 伊 法 姑 拉 殼 (Isphaghula husk) 。

抗 內 毒 素 劑 ： 氟 尼 辛 (Flunixin) 、 酮 洛 芬 。

抗 真 菌 劑 ： 恩 康 唑 (Enilconazole) 、 那 塔 黴 素 (Natamycin) 。

呼 吸 刺 激 劑 ： 氟 甲 磺 氯 黴 素 (florfenicol) 。

皮 質 類 固 酮 ： 地 塞 米 松 (dexamethasone) 、 貝 他 米 松 (betamethasone) 。

利 尿 劑 ： 芙 賽 米 (frusemide) 。

(36)

抗寄生蟲劑：三亞蟎（amitraz）、地滅寧（deltamethrin）、摩西菌素（moxidectin）、多拉菌素（doramectin）、賽滅寧（cypermethrin）、芬化利（fenvalerate）、哀普利菌素（eprinomectin）、波滅寧（permethrin）、衣沃菌素（ivermectin）、阿巴菌素（abamectin）、阿苯達唑亞砒（ricobendazole）、左旋咪唑（levamisole）、非班泰爾（febantel）、三氯苯噻唑（triclabendazole）、芬苯噻唑（fenbendazole）、阿苯噻唑（albendazole）、奈托比胺（netobimin）、歐芬那唑（oxfenazole）、氯羥柳胺（oxyclozanide）、硝羥碘苳腈（nitroxynil）、摩朗特爾（morantel）。

電解質製劑及營養補充劑：右旋糖、乳糖、丙二醇、乳清、葡萄糖、甘胺酸、鈣、鋇、銅、碘、鐵、鎂、錳、磷、硒、鋅、生物素、維生素 B12、維生素 E、及其他維生素。

生長促進劑：孟寧素（monensin）、黃黴素（flavophospholipol）、斑勃黴素（bambermycin）、沙利黴素（salinomycin）、泰黴素（tylosin）。

激素：絨毛膜促性腺激素、血清促性腺激素、阿托品（atropine）、褪黑激素（melatonin）、催產素、地諾前列腺素（dinoprost）、氯前列醇（cloprostenol）、魯前列醇（etiproston）、魯頗思托（luprostiol）、布舍瑞林（buserelin）、雌二醇、黃體素、及牛生長激素。

代謝性疾病治療劑：葡糖酸鈣、硼葡糖酸鈣、丙二醇

(37)

、硫酸鎂。

本發明之化合物也可混合一種或一種以上選自下列之生物活性化合物或藥劑：諸如咪多卡（imidocarb）之抗原蟲劑，諸如矽靈（dimethicone）及柏洛扎林（poloxalene）之脹氣治療劑，諸如乳酸菌及鏈球菌之益生菌劑。

可與本發明所使用之化合物混合的其他化合物包括瘤胃保護之膽鹼；DCAD；胺基酸，例如，穀胺醯胺、離胺酸、絲胺酸、甲胺酸、丙胺酸、天冬醯胺；益生菌劑，例如丙酸桿菌屬（*Propionibacterium*）、太考黴素（Teichomycin）A2；酵母菌；糖皮質類固醇：葡萄糖前驅物，例如胰高血糖素、丙二醇、丙酸、丙酯、丙醇、乳糖、甘油、丙酮酸；植物油，例如紅花籽油；魚油；不飽和脂肪酸，例如CLA；藻類萃取物（用於增加omega脂肪酸）；植物固醇類，例如，麥角固醇； α -酮異己酸鹽；維生素D；鈣鹽及鎂鹽；各式各樣的品牌治療劑：Reassure、Rally、MEGALAC、Fermenten、Rumensin、crocobolus；及各式各樣的消炎劑：類固醇（prednisolone）；抗生素離子載體（ionophores），例如，尼傑理素（nigericin）、天綽南素（tetronasin）；抗生素：速發美淨（cefamezin）及美梭尼大唑（metronidazole）。

作為本發明較佳技術特徵， α 澱粉酶及 α 糖苷酶抑制劑，例如阿卡波糖，可與本文所述之PPAR促動劑（尤其是根據本發明而應用之實例化合物或較佳化合物）組合

一般而言，該等化合物會與一種或一種以上之要學上可接受之賦形劑組合成配方而施用。本文所使用之"賦形劑"乙詞係用來說明除了本發明之化合物以外的任何組份。賦形劑之選擇範圍很大，由諸如用藥模式、賦形劑對溶解度及安定性之影響、及劑型本質等因素決定。

適合運送本發明化合物之藥學組成物及其製備方法對於熟悉該項技術者而言是顯而易知的。這類組成物及彼等之製備方法可參見，例如，"Remington's Pharmaceutical Sciences"，第 19 版（Mack 出版公司，1995）。

至於應用在反芻動物時，該等化合物可單獨施用、或於是合所設想之特定用途的配方中施用。根據本發明應用之配方的用藥途徑及方法，完整揭示於本申請案之優先權申請日當時，其係公開於美國專利申請案 US60/574171 及國際專利申請案 WO04/048334（第 94-97 頁），該等申請案係併入本案作為參考。

這些配方係以根據標準獸醫操作實務之習知方法製備。

根據配方中所含有之活性化合物的重量、所欲治療之宿主動物品種、感染症之嚴重性及類型、及宿主體重，這些配方將有所變化。非經腸用藥、局部用藥及經口用藥時，活性組份之典型劑量範圍介於每公斤動物體重為 0.05 至 5 毫克之間。較佳範圍介於每公斤為 0.01 至 1 毫克之間。

(39)

或者，該等化合物可經由飲水或飼料而施用至反芻動物，為此目的，可製備用來混合正常動物飼料或飲料之濃縮飼料添加物或預混劑。

由於會冀求施用活性化合物之組合，例如，爲了要治療特定疾病或病況，將兩種或兩種以上的藥學組成物（其中至少有一種含有根據本發明之化合物）方便地組合成適合共同施用該等組成物之套組型式，此係隸屬本發明之範圍之內。

因此，本發明之套組包括兩種或兩種以上獨立的藥學組成物，其中至少有一者含有根據本發明之式 I 化合物，以及用於分別容納該等組成物之工具，例如一容器、分隔瓶、或分格之鋁箔包裝。這種套組之某一實例爲包裝錠劑、膠囊等所使用之熟悉的發泡包裝。

本發明之套組特別適合施用不同的劑型（例如，經口及非經腸），於不同用藥間隔施用個別的組成物，或用於互相滴定個別組成物。爲了協助服從指示，套組通常含有用藥說明，且可提供所謂的記憶協助。

施用至反芻動物時，本發明化合物之每日總劑量通常介於 0.05 毫克/公斤至 5 毫克/公斤之範圍內，當然，劑量係由用藥模式決定。例如，經口用藥可能需要每日總劑量爲 0.05 毫克/公斤至 5 毫克/公斤，而經靜脈內注射之劑量可能只需要 0.01 毫克/公斤至 1 毫克/公斤。每日總劑量可採單一或分割劑量施用。獸醫師根據年齡、體重及需要，將能夠輕易決定個別反芻動物之劑量。

(40)

配方之實例

如下配方中，"活性組份"表示本發明所使用之化合物。

配方 1：非經腸用藥之溶液

具有活性組份之溶液係製備如下：

組份	含量 (毫克 / 5 毫升)
活性組份	1-750
氫氧化鉀	0-75
氫氧化鈉	0-75
磷酸二氫鈉	0-50
磷酸氫二鈉	0-100
PVP	0-50
對羥基苯甲酸甲酯	0-40
水	添加至 5 毫升

(41)

配方 2：非經腸用藥之溶液

具有活性組份之溶液係製備如下：

組份	含量（毫克/5 毫升）
活性組份	1-750
磷酸二氫鈉	0-50
磷酸氫二鈉	0-100
對羥基苯甲酸甲酯	0-40
水	添加至 5 毫升

配方 3：非經腸用藥之溶液

具有活性組份之溶液係製備如下：

組份	含量（毫克/5 毫升）
活性組份	1-500
羥基丙基 β -環糊精	10-4000
對羥基苯甲酸甲酯	0-40
水	添加至 5 毫升

配方 4：經皮下用藥之溶液

具有活性組份之溶液係製備如下：

組份	含量（毫克）
活性組份	1-500
甲醛縮甘油	100-10000

(42)

配方 5：硬明膠膠囊

硬明膠膠囊係利用下列物質製備：

組份	含量（毫克/5 毫升）
活性組份	1-500
澱粉，NF	0-1000
澱粉（可流動粉末）	0-250
矽膠流體 350 厘拖（centistokes）	0-45

配方 6：錠劑

錠劑配方係利用如下組份製備：

組份	含量（毫克/錠）
活性組份	0.25-500
纖維素，微晶	100-1000
二氧化矽，經煙霧化者	10-1000
硬脂酸	5-50

摻合該等組份並壓製以形成錠劑。

或者，將每顆含有 1-500 毫克之活性組份的錠劑製備如下：

(43)

配方 7：錠劑

組 份	含 量 (毫 克 / 錠)
活 性 組 份	1 - 500
澱 粉	45 - 200
纖 維 素 ， 微 晶	35 - 100
聚 乙 烯 基 吡 咯 烷 酮 (10% 水 溶 液)	4 - 20
羧 甲 基 纖 維 素 鈉	4.5
硬 脂 酸 鎂	0.5 - 2
滑 石	1 - 5

令活性組份、澱粉、及纖維素通過篩孔編號 45 之 U.S. 篩板，並充分混合之。令所得之粉末與聚乙烯基吡咯烷酮溶液混合，然後令其通過篩孔編號 14 之 U.S. 篩板。令如此製得之顆粒於 50-60°C 乾燥，且令其通過篩孔編號 18 之 U.S. 篩板，然後將事先通過篩孔編號 60 之 U.S. 篩板的羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂及滑石添加至顆粒，混合後，於製錠機上將其壓製成錠。

每份懸浮液（每 5 毫升劑量含有 1-750 毫克之活性組份）係製備如下：

(44)

配方 4：懸浮液

組 份	含 量 (毫 克 / 5 毫 升)
活 性 組 份	1-750 毫 克
羧 甲 基 纖 維 素 鈉	50 毫 克
糖 漿	1.25 毫 克
苯 甲 酸 溶 液	0.10 毫 升
調 味 劑	酌 量
呈 色 劑	酌 量
純 水 (添 加 至)	5 毫 升

令活性組份通過篩孔編號 45 之 U.S.篩板，與羧甲基纖維素鈉及糖漿混合以形成一光滑糊狀物。以一些水稀釋苯甲酸溶液、調味劑、及呈色劑，邊添加、邊攪拌。然後添加足夠的水以形成所欲體積。

較佳實施例

為求明確之故，下文所示「製劑與實例」之製備方法係完整揭示於本申請案之優先權申請時，也公開於美國專利申請案 60/574171 及國際專利申請案 WO04/048334。全部的實驗細節皆併入本發明作為參考。

製劑 1：3-（3-甲氧苯基）-1H-哌啶；

製劑 2：2-甲基-2-（3-哌啶-3-基-苯氧基）-丙酸烷酯

(45)

;

製劑 3 : 2-甲基-2-(3-哌啶-3-基-苯氧基)-丙酸烷酯
之解析物 ;

實例 12- : (3-{1-[(4-異丙基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸苄酯 ;

實例 1-12- : (3-{1-[(3-甲氧基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸 ;

實例 1-22- : (3-{1-[(4-甲氧基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸 ;

實例 1-32 : (3-{1-[(4-氟-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸 ;

實例 1-4 : 2-(3-{1-[(4-羥-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸 ;

實例 1-5 : 2-(3-{1-[(4-異丙基-苯甲醯基)-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸 ;

實例 1-6 : 2-(3-{1-[(2,4-二甲氧基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸 ;

實例 1-7 : 2-甲基-2-(3-{1-[(4-三氟甲基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸 ;

實例 1-8 : 2-(3-{1-[3-(3-甲氧基-苯基)-丙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸 ;

實例 1-9 : 2-甲基-2-{3-[1-(吡啶-2-基-乙醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-丙酸 ;

實例 1-10 : 2-甲基-2-{3-[1-(吡啶-3-基-乙醯基)-哌

(46)

啖 -3-基]-苯氧基}-丙酸；

實例 1-11：2-甲基-2-{3-[1-(吡啖-4-基-乙醯基)-啖
啖 -3-基]-苯氧基}-丙酸；

實例 1-12：2-[3-(1-環己基乙醯基-啖啖-3-基)-苯氧
基]-2-甲基-丙酸；

實例 1-13：(S)-2-(3-{1-[(4-異丙基-苯基)-乙醯
基]-啖啖-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-14：(R)-2-(3-{1-[(4-異丙基-苯基)-乙
醯基]-啖啖-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-15：2-[3-(1-異丁醯基-啖啖-3-基)-苯氧基]-
2-甲基-丙酸；

實例 1-16：2-甲基-2-[3-(1-苯基乙醯基-啖啖-3-基
)-苯氧基]-丙酸；

實例 1-17：2-甲基-2-[3-(1-苯基-丙醯基)-啖啖-3-
基]-苯氧基}-丙酸；

實例 1-18：2-甲基-2-[3-(1-m-甲苯基乙醯基-啖啖-3-
基)-苯氧基]-丙酸；

實例 1-19：2-甲基-2-{3-[1-(吡啖-2-羰基)-啖啖-3-
基]-苯氧基}-丙酸；

實例 1-20：2-甲基-2-{3-[1-(吡啖-3-羰基)-啖啖-3-
基]-苯氧基}-丙酸；

實例 1-21：2-[3-(1-苯甲醯基-啖啖-3-基)-苯氧基]-
2-甲基-丙酸；

實例 1-22：2-(3-{1-[(3-氟-苯基)-乙醯基]-啖啖-3-基}-

(47)

3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-23：2-(3-{1-[(3-氯-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-24：2-(3-{1-[(4-氯-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-25：2-甲基-2-(3-{1-[(4-三氟甲氧基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 1-26：2-甲基-2-{3-[1-(3-哌啶-1-基-丙醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-丙酸；

實例 1-27：2-甲基-2-{3-[1-(3-甲基-丁醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-丙酸；

實例 1-28：2-(3-{1-[(4-乙氧基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-29：2-(3-{1-[(2-甲氧基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-30：2-甲基-2-[3-(1-o-甲苯基乙醯基-哌啶-3-基)-苯氧基]-丙酸；

實例 1-31：2-甲基-2-[3-(1-p-甲苯基乙醯基-哌啶-3-基)-苯氧基]-丙酸；

實例 1-32：2-(3-{1-[(3,5-二甲氧基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-33：2-甲基-2-(3-{1-[(3-三氟甲基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 1-34：2-(3-{1-[(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-乙

(48)

醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-35：2-甲基-2-(3-{1-[(3-三氟甲氧基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 1-36：2-甲基-2-(3-{1-[3-(3-三氟甲氧基-苯基)-丙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 1-37：2-甲基-2-{3-[1-(哌啶-1-基-乙醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-丙酸；

實例 1-38：2-甲基-2-{3-[1-(嗎啉-4-基-乙醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-丙酸；

實例 1-39：2-甲基-2-{3-[1-(哌嗪-1-基-乙醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-丙酸；

實例 1-40：2-(3-{1-[(1H-苯並咪唑-2-基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-41：2-{3-[1-(苯並[1,3]二噁茂-5-基-乙醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸；

實例 1-42：2-(3-{1-[(2-羥基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-43：2-(3-{1-[(4-特丁基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-44：2-(3-{1-[(4-乙基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-45：2-{3-[1-(4-異丁基-苯甲醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸；

實例 1-46：2-(3-{1-[(4-異丁基-苯基)-乙醯基]-哌

(49)

啉-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-47：2-甲基-2-(3-{1-[4-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-苯甲醯基]-哌啉-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 1-48：(S)-2-(3-{1-[(4-特丁基-苯基)-乙醯基]-哌啉-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-49：(S)-2-甲基-2-(3-{1-[(4-三氟甲氧基-苯基)-乙醯基]-哌啉-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 1-50：(R)-2-甲基-2-(3-{1-[(4-三氟甲氧基-苯基)-乙醯基]-哌啉-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 1-51：(R)-2-(3-{1-[(4-特丁基-苯基)-乙醯基]-哌啉-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-52：(S)-2-(3-{1-[(4-環己基-苯基)-乙醯基]-哌啉-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-53：(S)-2-(3-{1-[(4-甲烷磺醯基-苯基)-乙醯基]-哌啉-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-54：(S)-2-{3-[1-(聯苯-4-基-乙醯基)-哌啉-3-基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸；

實例 1-55：(S)-2-甲基-2-{3-[1-(萘-2-基-乙醯基)-哌啉-3-基]-苯氧基}-丙酸；

實例 1-56：(S)-2-甲基-2-(3-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羰基]-哌啉-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 1-57：(S)-2-甲基-2-{3-[1-(萘-1-基-乙醯基

(50)

) - 哌啶-3-基]-苯氧基}-丙酸；

實例 1-58：(S)-2-甲基-2-(3-{1-[(4-三氟甲基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 1-59：2-(4-{1-[(4-異丙基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-60：2-甲基-2-(4-{1-[(4-三氟甲基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 1-61：2-{4-[1-(4-異丙基-苯甲醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸；

實例 1-62：2-甲基-2-{4-[1-(吡啶-2-基-乙醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-丙酸；

實例 1-63：2-(4-{1-[3-(4-異丙基-苯基)-丙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 1-64：(3-{1-[(4-異丙基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 2：2-(3-{1-[(4-異丙基-苯氧基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 2-1：2-(3-{1-[2-(4-異丙基-苯氧基)-2-甲基-丙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 2-2：2-甲基-2-(3-{1-[(4-三氟甲氧基-苯氧基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 2-3：(S)-2-(3-{1-[(4-異丙基-苯氧基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 2-4：(R)-2-(3-{1-[(4-異丙基-苯氧基)-乙

(51)

醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 2-5：(S)-2-甲基-2-(3-{1-[(4-三氟甲氧基-苯氧基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 2-6：(R)-2-甲基-2-(3-{1-[(4-三氟甲氧基-苯氧基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 2-7：2-(3-{1-[(3-異丙基-苯氧基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 2-8：2-(3-{1-[(4-特丁基-苯氧基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 2-9：2-甲基-2-[3-(1-m-甲苯氧基乙醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基]-丙酸；

實例 2-10：2-甲基-2-(3-{1-[(3-三氟甲基-苯氧基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 2-11：(S)-2-(3-{1-[(3-異丙基-苯氧基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 3：2-(3-{1-[3-(4-異丙基-苯基)-丙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

實例 3-1：2-甲基-2-(3-{1-[3-(4-三氟甲基-苯基)-丙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 3-2：2-甲基-2-(3-{1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 4：3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸，4-異丙基-苯酯；

實例 4-1：3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌

(52)

啖 -1-羧酸 . 3-異丙基 -苯酯 ;

實例 4-2 : 3-[3-(1-羧基 -1-甲基 -乙氧基) -苯基]-哌啖 -1-羧酸 . 4-特丁基 -苯酯 ;

實例 4-3 : (R) -3-[3-(1-羧基 -1-甲基 -乙氧基) -苯基]-哌啖 -1-羧酸 . 4-異丙基 -苯酯 ;

實例 4-4 : (S) -3-[3-(1-羧基 -1-甲基 -乙氧基) -苯基]-哌啖 -1-羧酸 . 4-異丙基 -苯酯 ;

實例 5 : 3-[3-(1-羧基 -1-甲基 -乙氧基) -苯基]-哌啖 -1-羧酸 . 4-異丙基 -苄酯 ;

實例 5-1 : 3-[3-(1-羧基 -1-甲基 -乙氧基) -苯基]-哌啖 -1-羧酸 . 4-三氟甲基 -苄酯 ;

實例 5-2 : (R) -3-[3-(1-羧基 -1-甲基 -乙氧基) -苯基]-哌啖 -1-羧酸 . 4-異丙基 -苄酯 ;

實例 5-3 : (S) -3-[3-(1-羧基 -1-甲基 -乙氧基) -苯基]-哌啖 -1-羧酸 . 4-異丙基 -苄酯 ;

實例 5-4 : (S) -3-[3-(1-羧基 -1-甲基 -乙氧基) -苯基]-哌啖 -1-羧酸 . 4-環己基 -苄酯 ;

實例 5-5 : (S) -3-[3-(1-羧基 -1-甲基 -乙氧基) -苯基]-哌啖 -1-羧酸 . 4-乙基 -苄酯 ;

實例 5-6 : (S) -3-[3-(1-羧基 -1-甲基 -乙氧基) -苯基]-哌啖 -1-羧酸 . 3-三氟甲基 -苄酯 ;

實例 5-7 : (S) -3-[3-(1-羧基 -1-甲基 -乙氧基) -苯基]-哌啖 -1-羧酸 . 4-三氟甲氧基 -苄酯 ;

實例 5-8 : (S) -3-[3-(1-羧基 -1-甲基 -乙氧基) -苯

(53)

基]-哌啶-1-羧酸苄酯；

實例 5-9：(S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸·4-氟-苄酯；

實例 5-10：(S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸·4-氟-3-三氟甲基-苄酯；

實例 5-11：(S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸·3-氟-4-三氟甲基-苄酯；

實例 5-12：(S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸·3-三氟甲氧基-苄酯；

實例 6：3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸·4-異丙基-苄酯；

實例 6-1：(3S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸·4-三氟甲基-苄酯；

實例 6-2：3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸·4-環丙基-苄酯；

實例 7：(S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸甲酯；

實例 7-1：(S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸·2-甲氧基乙酯；

實例 7-2：(S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸·異丙酯；

實例 7-3：(S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸·乙酯；

實例 7-4：(S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯

(54)

基]-哌啶-1-羧酸. 異丁酯；

實例 7-1：(S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸. 環己基甲酯；

實例 8：2-甲基-2-{3-[1-(4-三氟甲基-苄基胺基甲醯基)]-哌啶-3-基]-苯氧基}-丙酸；

實例 8-1 至 8-6 係利用實例 8 所述之類似方法、由類似之起始物質製備者。

實例 8-1：2-{3-[1-(4-異丙基-苄基胺基甲醯基)]-哌啶-3-基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸；

實例 8-2：2-甲基-2-{3-[1-(4-三氟甲氧基-苄基胺基甲醯基)]-哌啶-3-基]-苯氧基}-丙酸；

實例 8-3：(S)-2-甲基-2-{3-[1-(4-三氟甲氧基-苄基胺基甲醯基)]-哌啶-3-基]-苯氧基}-丙酸；

實例 8-4：(S)-2-{3-[1-(4-異丙基-苄基胺基甲醯基)]-哌啶-3-基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸；

實例 8-5：(S)-2-{3-[1-(環己基甲基-苄基胺基甲醯基)]-哌啶-3-基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸；

實例 8-6：2-{3-[1-(4-異丙基-苄基胺基甲醯基)]-哌啶-3-基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸；

實例 9：(R)-3-(3-羧基-4-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸. 4-三氟甲基-苄酯；

實例 9-1：(R)-2-甲基-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羰基]-哌啶-3-基}-苯甲酸；

實例 9-2：(S)-2-甲基-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲

(55)

基 - 苯基) - 噻唑 - 5 - 羰基] - 哌啶 - 3 - 基 } - 苯甲酸 ;

實例 9-3 : 2 - 甲基 - 5 - { 1 - [4 - 甲基 - 2 - (4 - 三氟甲基 - 苯基) - 噻唑 - 5 - 羰基] - 哌啶 - 3 - 基 } - 苯甲酸 ;

實例 9-4 : (S) - 3 - (3 - 羧基 - 4 - 甲基 - 苯基) - 哌啶 - 1 - 羧酸 . 4 - 三氟甲基 - 苄酯 ;

實例 9-5 : 3 - (3 - 羧基 - 4 - 甲基 - 苯基) - 哌啶 - 1 - 羧酸 . 4 - 三氟甲基 - 苄酯 ;

實例 9-6 : 2 - 甲基 - 5 - { 1 - [(4 - 三氟甲氧基 - 苯基) - 乙醯基] - 哌啶 - 3 - 基 } - 苯甲酸 ;

實例 9-7 : 5 - { 1 - [(4 - 異丙基 - 苯基) - 乙醯基] - 哌啶 - 3 - 基 } - 2 - 甲基 - 苯甲酸 ;

實例 9-8 : 2 - 甲基 - 5 - { 1 - [(4 - 三氟甲基 - 苯基) - 乙醯基] - 哌啶 - 3 - 基 } - 苯甲酸 ;

實例 9-9 : 2 - 甲基 - 5 - { 1 - [3 - (4 - 三氟甲基 - 苯基) - 丙烯醯基] - 哌啶 - 3 - 基 } - 苯甲酸 ;

實例 9-10 : 5 - { 1 - [3 - (4 - 異丙基 - 苯基) - 丙烯醯基] - 哌啶 - 3 - 基 } - 2 - 甲基 - 苯甲酸 ;

實例 9-11 : 2 - 甲基 - 5 - { 1 - [3 - (4 - 三氟甲基 - 苯基) - 丙醯基] - 哌啶 - 3 - 基 } - 苯甲酸 ;

實例 9-12 : 5 - { 1 - [3 - (4 - 異丙基 - 苯基) - 丙醯基] - 哌啶 - 3 - 基 } - 2 - 甲基 - 苯甲酸 ;

實例 9-13 : 3 - (3 - 羧基 - 4 - 甲基 - 苯基) - 哌啶 - 1 - 羧酸 . 4 - 異丙基 - 苄酯 ;

實例 9-14 : (R) - 2 - 甲基 - 5 - [1 - (4 - 三氟甲基 - 苄基胺

(56)

基 甲 醯 基) - 哌 啶 - 3 - 基 } - 苯 甲 酸 ;

實 例 9-15 : (S) - 2 - 甲 基 - 5 - [1 - (4 - 三 氟 甲 基 - 苄 基 胺
基 甲 醯 基) - 哌 啶 - 3 - 基 } - 苯 甲 酸 ;

實 例 9-16 : (R) - 3 - (3 - 羧 基 - 4 - 甲 基 - 苄 基) - 哌 啶 - 1 -
羧 酸 . 2 - (4 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 乙 酯 ;

實 例 9-17 : 2 - 甲 基 - 4 - [1 - (4 - 三 氟 甲 基 - 苄 基 甲 醯 基) - 哌
啶 - 3 - 基] - 苯 甲 酸 ;

實 例 9-18 : 2 - 甲 基 - 4 - { 1 - [(4 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 乙 醯
基] - 哌 啶 - 3 - 基 } - 苯 甲 酸 ;

實 例 9-19 : 2 - 甲 基 - 4 - { 1 - [3 - (4 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 丙
烯 醯 基] - 哌 啶 - 3 - 基 } - 苯 甲 酸 ;

實 例 9-20 : 2 - 甲 基 - 4 - { 1 - [4 - 甲 基 - 2 - (4 - 三 氟 甲 基 - 苄
基) - 噻 唑 - 5 - 羰 基] - 哌 啶 - 3 - 基 } - 苯 甲 酸 ;

實 例 9-21 : 3 - (4 - 羧 基 - 3 - 甲 基 - 苄 基) - 哌 啶 - 1 - 羧 酸 .
4 - 三 氟 甲 基 - 苄 酯 ;

實 例 9-22 : 4 - [1 - (4 - 異 丙 基 - 苄 基 甲 醯 基) - 哌 啶 - 3 - 基] -
2 - 甲 基 - 苯 甲 酸 ;

實 例 9-23 : 4 - { 1 - [(4 - 異 丙 基 - 苄 基) - 乙 醯 基] - 哌 啶 -
3 - 基 } - 2 - 甲 基 - 苯 甲 酸 ;

實 例 9-24 : 4 - { 1 - [3 - (4 - 異 丙 基 - 苄 基) - 丙 烯 醯 基] - 哌
啶 - 3 - 基 } - 2 - 甲 基 - 苯 甲 酸 ;

實 例 9-25 : 3 - (4 - 羧 基 - 3 - 甲 基 - 苄 基) - 哌 啶 - 1 - 羧 酸 .
4 - 異 丙 基 - 苄 酯 ;

實 例 9-27 : 4 - { 1 - [3 - (4 - 異 丙 基 - 苄 基) - 丙 醯 基] - 哌

(57)

啉-3-基}-2-甲基-苯甲酸；

實例 9-28：2-甲氧基-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羰基]-哌啉-3-基}-苯甲酸之異構物（由 L 型酒石酸製得）；

實例 9-29：2-甲氧基-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羰基]-哌啉-3-基}-苯甲酸之異構物（由 D 型酒石酸製得）；

實例 9-30：2-氟-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羰基]-哌啉-3-基}-苯甲酸；

實例 9-31：3-(3-羰基-4-氟-苯基)-哌啉-1-羧酸，4-三氟甲基-苄酯；

實例 10：{3-[4-甲基-3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-哌啉-1-基}-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲酮；

實例 11：(S)-2-甲基-2-(2-甲基-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-

實例 11-1：(S)-3-[3-(1-羰基-1-甲基-乙氧基)-4-甲基-苯基]-哌啉-1-羧酸，4-三氟甲基-苄酯；

實例 11-2：(R)-2-甲基-2-(2-甲基-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羰基]-哌啉-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 11-3：(R)-3-[3-(1-羰基-1-甲基-乙氧基)-4-甲基-苯基]-哌啉-1-羧酸，4-三氟甲基-苄酯；

實例 11-4、11-5 及 11-6 係利用實例 11 與 11-1 所述

(58)

之類似方法製備。

實例 11-4：2-甲基-2-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羰基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

實例 11-5：3-[4-(1-羰基-1-甲基-乙氧基)-3-甲基-苯基]-哌啶-1-羧酸，4-三氟甲基-苄酯；

實例 11-6：(S)-3-[3-(1-羰基-1-甲基-乙氧基)-4-甲基-苯基]-哌啶-1-羧酸，2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酯；及(R)-3-[3-(1-羰基-1-甲基-乙氧基)-4-甲基-苯基]-哌啶-1-羧酸，2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酯；

實例 12：(S)-(2-甲基-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羰基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-乙酸；

實例 12-2：(R)-(2-甲基-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羰基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-乙酸；

實例 12-3：(R)-3-(3-羰基甲氧基-4-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸，4-三氟甲基-苄酯；

實例 12-4：(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羰基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-乙酸；

實例 12-5：3-(4-羰基甲氧基-3-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸，4-

實例 13：C，C，C-三氟-N-(2-甲基-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羰基]-哌啶-3-基}-苯基)-甲磺胺；

(59)

實例 13-1：[3-（羧甲基-胺基）-4-甲基-苯基]-哌啶-1-羧酸-4-三氟甲基-苄酯；；

實例 13-2：（2-甲基-5-（1-[4-甲基-2-（4-三氟甲基-苯基）-噻唑-5-羰基]-哌啶-3-基）-苯胺基）-乙酸。

【圖式簡單說明】

圖 1：顯示分娩後、及施用式 I 化合物之後的牛肝臟三酸甘油酯含量。

圖 2：顯示分娩後、及施用式 I 化合物之後的牛血清 NEFA 含量。

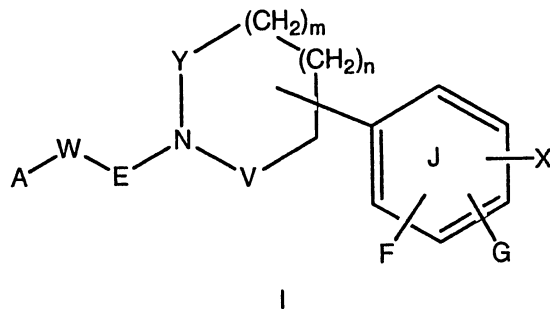
圖 3：說明經 PPAR 促動劑治療之 124 頭懷孕、無泌乳之乳牛的每日平均乳產量，其係與安慰劑組比較。

圖 4：說明經 PPAR 促動劑治療之 124 頭懷孕、無泌乳之乳牛的每週平均蛋白質產量，其係與安慰劑組比較。

五、中文發明摘要

發明之名稱：新應用

本發明係關於如下所示之式 I 化合物、其異構物、該化合物之前藥或異構物、或該化合物之藥學上可接受之鹽類、異構物或前藥的應用：



該應用係於製造藥物，其係用於反芻動物負能量平衡之舒緩式、預防式或治療式療法。

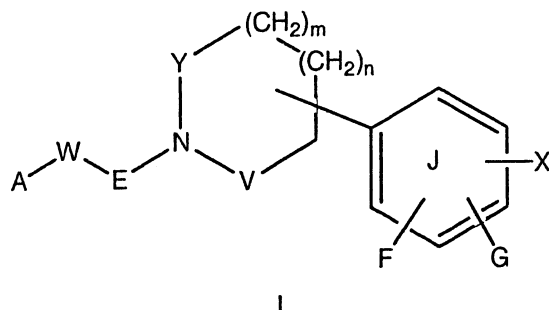
本發明也關於式 I 化合物於製造藥物上之應用，該藥物係用於與反芻動物負能量平衡有關之疾病的舒緩式、預防式或治療式療法，該疾病係選自脂肪肝症候群、難產、免疫功能失調、免疫功能不全、中毒、初發酮血症、次發

六、英文發明摘要

發明之名稱：

New use

The use of a compound of formula I:



an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug, in the manufacture of a medicament for the palliative, prophylactic or curative treatment of negative energy balance in ruminants.

五、中文發明摘要

酮血症、倒牛(downer cow)症候群、消化不良、無食慾、胎盤滯留、皺胃異位、乳房炎、子宮(內膜)炎、不孕、低生育率、及跛足。

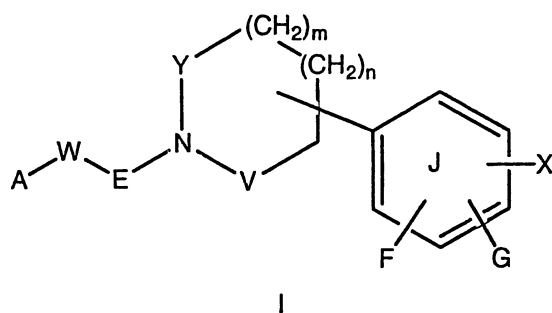
六、英文發明摘要

The use of a compound of formula 1, in the manufacture of a medicament for the palliative, prophylactic or curative treatment of ruminant disease associated with negative energy balance in ruminants, wherein, preferably, the ruminant disease associated with negative energy balance in ruminants is selected from fatty liver syndrome, dystocia, immune dysfunction, impaired immune function, toxification, primary ketosis, secondary ketosis, downer cow syndrome, indigestion, inappetence, retained placenta, displaced abomasum, mastitis, (endo-)-metritis, infertility, low fertility, and lameness.

(1)

十、申請專利範圍

1. 一種如下所示之式 I 化合物、其異構物、該化合物之前藥或異構物、或該化合物之藥學上可接受之鹽類、異構物或前藥於製造用於反芻動物負能量平衡之舒緩式、預防式或治療式療法之藥物上的用途：



其中 m 與 n 各自獨立為 1 或 2；

V 與 Y 各自獨立為 a) 伸甲基、或 b) 羰基；

F 與 G 各自獨立為 a) 氫基、b) 鹵基、c) 隨意被 1 至 9 個氟基取代之 (C_1-C_4) 烷基、d) (C_3-C_6) 環烷基、e) 羥基、f) (C_1-C_4) 烷氧基、或 g) (C_1-C_4) 烷硫基；

X 是 a) $-Z$ 或 b) $-B-C(R^1R^2)-Z$ ；

B 是 a) 氧基、b) 硫基、c) 亞硫醯基、d) 磺醯基、e) 伸甲基、或 f) $-N(H)-$ ；

Z 是 a) $-C(O)OH$ 、b) $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、c) $-C(O)O-(C_0-C_4)$ 烷基-芳基、d) $-C(O)-NH_2$ 、e) 羥胺羰基、f) 四唑基、g) 四唑基胺羰基、h) 4,5-二氫-5-酮-1,2,4-噁二唑-3-基、i) 3-酮異噁唑烷-4-基-胺羰基、j) $-C(O)N(H)SO_2R^4$ 、或 k) $-NH-SO_2R^4$ ；其中 R^4

(2)

是 a) (C₁-C₆) 烷基、b) 胺基、或 c) 單-N-或二-N,N-(C₁-C₆) 烷胺基，其中該 R⁴ 中的 (C₁-C₆) 烷基取代基各自隨意被 1 至 9 個氟基取代；

R¹ 是 a) H、b) (C₁-C₄) 烷基、或 c) (C₃-C₆) 環烷基；

R² 是 a) H、b) (C₃-C₆) 環烷基、或 c) 完全飽和、或部分飽和、或完全不飽和之 1 至 4 員直鏈或支鏈碳鏈；其中該碳鏈中的碳原子可隨意被 1 或 2 個各自獨立選自氧原子或硫原子之雜原子取代，且其中該硫原子可隨意被酮基單次或二次取代；

其中 R² 之碳鏈中的碳原子可各自被隨意取代為下列：a) 各自被鹵基單次、二次或三次取代之碳原子、b) 隨意被羥基或 (C₁-C₄) 烷氧基單次取代之碳原子、或 c) 隨意被酮基單次取代之碳原子；及

其中 R² 之碳鏈中的碳原子可隨意被 Q 單次取代；

其中 Q 為部份飽和、或完全飽和、或完全不飽和之 3 至 8 員環，其隨意具有 1 至 4 個各自獨立選自氧原子、硫原子或氮原子之雜原子；或者 Q 是由兩個分別為部份飽和、或完全飽和、或完全不飽和之 3 至 6 員環所組成的稠合雙環，其中該雙環具有 1 至 4 個各自獨立選自氧原子、硫原子或氮原子之雜原子；

其中該 Q 環隨意被下列取代基單次、二次或三次取代：a) 鹵基、b) (C₂-C₆) 烯基、c) (C₁-C₆) 烷基、d) 羥基、e) (C₁-C₆) 烷氧基、f) (C₁-C₄) 烷硫基、g) 胺

(3)

基、h) 硝基、i) 氰基、j) 酮基、k) 羧基、l) (C₁-C₆) 烷氧羰基、或 m) 單-N-或二-N,N-(C₁-C₆) 烷基胺基；其中 Q 環上的 (C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷氧基隨意被下列取代基單次、二次或三次各自獨立地取代：a) 鹵基、b) 羥基、c) (C₁-C₆) 烷氧基、d) (C₁-C₄) 烷硫基、e) 胺基、f) 硝基、g) 氰基、h) 酮基、i) 羧基、j) (C₁-C₆) 烷氧羰基、或 k) 單-N-或二-N,N-(C₁-C₆) 烷基胺基；其中 Q 環上的 (C₁-C₆) 烷基取代基也隨意被 1 至 9 個氟基取代；

或其中 R¹ 與 R² 連接在一起形成 3 至 6 員之完全飽和碳環，其隨意具有 1 個選自氧原子、硫原子或氮原子之雜原子而形成雜環；

E 是 a) 羰基、b) 磺醯基、或 c) 伸甲基；

W 是 a) 鍵、b) 羰基、c) -N(H)-、d) -N((C₁-C₄) 烷基)-、e) (C₂-C₈) 烯基、f) 氧基、g) -(C₁-C₄) 烷基-O-、h) -NH-(C₁-C₄) 烷基-、或 i) -(C₁-C₆) 烷基-；其中 W 之 (C₁-C₆) 烷基及 (C₂-C₈) 烯基可隨意被下列取代基單次或二次取代：a) 酮基、b) 鹵基、c) (C₁-C₆) 烷氧羰基、d) (C₁-C₆) 烷基、e) (C₂-C₆) 烯基、f) (C₃-C₇) 環烷基、g) 羥基、h) (C₁-C₆) 烷氧基、i) (C₁-C₄) 烷硫基、j) 胺基、k) 氰基、l) 硝基、m) 單-N-或二-N,N-(C₁-C₆) 烷基胺基、或 n) -NH-(C₁-C) 烷基胺基；

或者，其中 W 是 CR⁷R⁸，其中 R⁷ 與 R⁸ 聯接在一起

(4)

而形成 3 至 6 員之完全飽和碳環；

A 是 a) 單 -N- 或二 -N,N- (C₁-C₆) 烷胺基； b) (C₂-C₆) 烷醯胺基； c) (C₁-C₆) 烷氧基； d) 部份飽和、或完全飽和、或完全不飽和之 3 至 8 員環，其隨意具有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子、或氮原子之雜原子；或 e) 由兩個各自為部分飽和、或完全飽和、或完全不飽和之 3 至 6 員環所組成之稠合雙環，其中該雙環隨意具有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子、或氮原子之雜原子；及

其中該 A 環隨意被下列取代基單次、二次或三次各自獨立地取代： a) 酮基、 b) 羧基、 c) 鹵基、 d) (C₁-C₆) 烷氧羰基、 e) (C₁-C₆) 烷基、 f) (C₂-C₆) 烯基、 g) (C₃-C₇) 環烷基、 h) (C₃-C₇) 環烷基 (C₁-C₆) 烷基、 i) 羥基、 j) (C₁-C₆) 烷氧基、 k) (C₁-C₄) 烷硫基、 l) (C₁-C₄) 烷磺醯基、 m) 胺基、 n) 氰基、 o) 硝基、或 p) 單 -N- 或二 -N,N- (C₁-C₆) 烷胺基；其中該 A 環上的 (C₁-C₆) 烷基及 (C₁-C₆) 烷氧基隨意被下列取代基單次、二次或三次各自獨立地取代： a) 鹵基、 b) 羥基、 c) 被 1 至 9 個氟基隨意取代之 (C₁-C₄) 烷基、 d) (C₃-C₆) 環烷基、 e) (C₁-C₆) 烷氧基、 f) 胺基、或 g) 單 -N- 或二 -N,N- (C₁-C₆) 烷胺基；

或者，其中該 A 環被部分飽和、完全飽和、或完全不飽和之 3 至 8 員環隨意單次取代，該 3 至 8 員環隨意具有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子、或氮原子之雜原子；且其中該 3 至 8 員環隨意被下列取代基單次、二次或三次各自

(5)

獨立地取代：a) 鹵基、b) 羥基、c) 隨意被 1 至 9 個氟基取代之 (C₁-C₄) 烷基、d) (C₃-C₇) 環烷基、e) 隨意被 1 至 9 個氟基取代之 (C₁-C₆) 烷氧基、f) 胺基、g) 單 -N- 或二 -N,N- (C₁-C₆) 烷胺基、或 h) (C₁-C₄) 烷硫基；

前提是，

1) 當 V 與 Y 各自為伸甲基，且 m 與 n 各自為 1 而形成 6 員哌啶環時，則此環於 4-位置以外的其他位置被苯環（命名為 J）取代；

2) 當 E 是羰基，W 是鍵，且 X 是 -B-C(R¹R²)-Z，其中 R¹ 與 R² 各自為氫、B 是 -O- 或 -N(H)-，且 Z 是 -C(O)OH 或 -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基時，則 F 或 G 有一者必定是 a) -(C₁-C₄) 烷基、b) (C₃-C₆) 環烷基、c) (C₁-C₄) 烷氧基、或 d) (C₁-C₄) 烷硫基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其進一步有如下前提：其中 E 是羰基，W 是鍵，X 是 -Z，且 Z 是 -C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄) 烷基，或 -C(O)NH₂ 時，則 F 或 G 有一者必定是 a) -(C₁-C₄) 烷基、b) (C₃-C₆) 環烷基、c) (C₁-C₄) 烷氧基、或 d) (C₁-C₄) 烷硫基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中：

V 及 Y 各自為伸甲基，或 V 及 Y 有一者是羰基，而另一者是伸甲基；

E 是羰基；

W 是 a) 鍵、b) 氧基、c) -N(H)-、d) -N(H)-

(6)

(C_1-C_4) 烷基 -、e) - (C_1-C_4) 烷基 -、f) - (C_1-C_4) 烷基 -O-、或 g) CR^7R^8- ，其中 R^7 及 R^8 連接在一起而形成 3 員之完全飽和碳環；及

A 是部分飽和、或完全飽和、或完全不飽和之 3 至 8 員環，其隨意具有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子、或氮原子之雜原子；

其中該 A 環隨意被下列取代基單次、二次或三次各自獨立地取代：a) 酮基、b) 羧基、c) 鹵基、d) (C_1-C_6) 烷氧羰基、e) (C_1-C_6) 烷基、f) (C_2-C_6) 烯基、g) (C_3-C_7) 環烷基、h) (C_3-C_7) 環烷基 (C_1-C_6) 烷基、i) 羥基、j) (C_1-C_6) 烷氧基、k) (C_1-C_4) 烷硫基、l) (C_1-C_4) 烷磺醯基、m) 胺基、n) 氰基、o) 硝基、或 p) 單-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷胺基；其中該 A 環上的 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 烷氧基隨意被下列取代基單次、二次或三次各自獨立地取代：a) 鹵基、b) 羥基、c) 被 1 至 9 個氟基隨意取代之 (C_1-C_4) 烷基、d) (C_3-C_6) 環烷基、e) (C_1-C_6) 烷氧基、f) 胺基、或 g) 單-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷胺基；

或者，其中該 A 環被部分飽和、完全飽和、或完全不飽和之 3 至 8 員環隨意單次取代，該 3 至 8 員環隨意具有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子、或氮原子之雜原子；且其中該 3 至 8 員環隨意被下列取代基單次、二次或三次各自獨立地取代：a) 鹵基、b) 羥基、c) 隨意被 1 至 9 個氟基取代之 (C_1-C_4) 烷基、d) (C_3-C_7) 環烷基、e) 隨意

(7)

被 1 至 9 個氟基取代之 (C₁-C₆) 烷氧基、f) 胺基、g) 單 -N- 或二 -N,N- (C₁-C₆) 烷胺基、或 h) (C₁-C₄) 烷硫基。

4. 如申請專利範圍第 1 或 3 項之用途，其中：

A 是 a) 苯基，其隨意被 1 或 2 個各自獨立地選自下列之取代基取代：1) - (C₁-C₆) 烷基、2) -CF₃、3) -OCF₃、4) - (C₁-C₆) 烷氧基、5) (C₃-C₇) 環烷基、6) 鹵基、7) - (C₁-C₄) 烷硫基、或 8) 羥基；或 b) 噻唑基，其隨意地且各自獨立地被下列取代基取代：1) 1 或 2 個甲基、或 2) 苯基，其隨意地且各自獨立地被 1 或 2 個選自下列之取代基取代：a) - (C₁-C₆) 烷基、b) -CF₃、c) -OCF₃、d) - (C₁-C₆) 烷氧基、e) (C₃-C₇) 環烷基、f) 鹵基、g) - (C₁-C₄) 烷硫基、或 h) 羥基；

F 及 G 各自獨立為 a) 氫、b) 鹵基、c) (C₁-C₄) 烷基、或 d) (C₁-C₄) 烷氧基；

X 是 a) -Z、或 b) -B-C(R¹R²)-Z；

B 是 a) 氧基、b) 硫基、或 c) -N(H)-；

Z 是 a) -C(O)OH、b) -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基、c) -C(O)NH₂、或 d) 四唑基；

R¹ 是 a) 氫、或 b) 甲基；及

R² 是 a) 氫、或 b) 完全飽和、或部分飽和、或完全不飽和之 1 至 4 員直鏈或支鏈碳鏈；其中該碳鏈中的碳原子可隨意被 1 或 2 個各自獨立選自氧原子或硫原子之雜原子取代；

(8)

其中 R^2 之碳鏈中的碳原子可隨意被 Q 單次取代；

其中 Q 為部份飽和、或完全飽和、或完全不飽和之 3 至 8 員環，其隨意被 1 至 4 個各自獨立選自氧原子、硫原子或氮原子之雜原子取代。

5. 如申請專利範圍第 1 或 3 項之用途，其中：

R^1 是 a) 氫、或 b) 甲基；

R^2 是 a) 氫、b) 甲基、或 c) $-O-CH_2-$ 苯基；

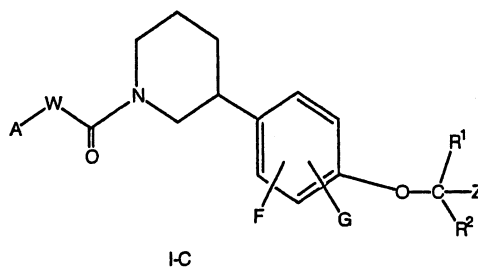
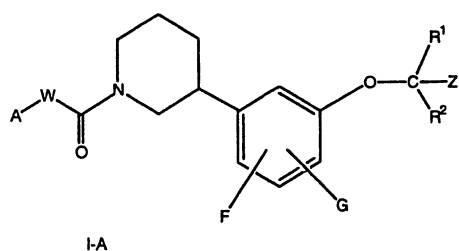
m 是 1，n 是 1，且 V 及 Y 各自為伸甲基而形成哌啶環；

X 是 $-B-C(R^1R^2)-Z$ ；

B 是氧基；及

該苯環（命名為 J）係連接在該哌啶環之 3-位置。

6. 如申請專利範圍第 1 或 3 項之用途，其中該式 I 化合物係為如下式 I-A 或式 I-C 所示：



其中 R^1 及 R^2 各自獨立為 a) 氫、或 b) 甲基；

F 及 G 各自獨立為 a) 氫、或 b) 甲基；及

Z 是 $-C(O)OH$ 。

7. 如申請專利範圍第 1 或 3 項之用途，其中：

W 是 a) 氧基、b) $-N(H)-$ 、c) $-N(H)-(C_1-C_4)$ 烷基、d) $-(C_1-C_4)$ 烷基-、或 e) $-(C_1-C_4)$ 烷基-O-

(9)

；且 A 是隨意被 a) - (C₁-C₄) 烷基、b) -CF₃、c) -OCF₃、d) - (C₁-C₄) 烷氧基、e) 環丙基、f) 鹵基、g) - (C₁-C₄) 烷硫基、或 h) 羥基取代之苯基；或

W 是鍵；且 A 是噻唑基，其隨意被下列取代基取代：
a) 1 或 2 個甲基，或 b) 苯基，該苯基隨意被 1) - (C₁-C₄) 烷基、2) -CF₃、3) -OCF₃、4) - (C₁-C₄) 烷氧基、5) 環丙基、6) 鹵基、或 7) - (C₁-C₄) 烷硫基取代。

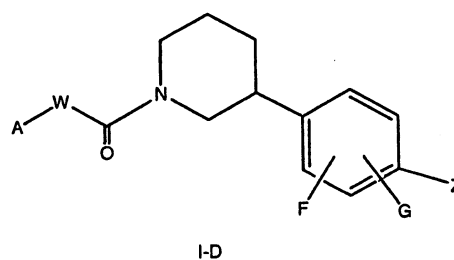
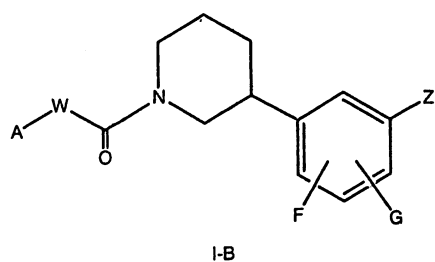
8. 如申請專利範圍第 1 或 3 項之用途，其中：

m 是 1，n 是 1，且 V 及 Y 各自為伸甲基而形成哌啶環；

X 是 -Z；及

該苯環（命名為 J）係連接在該哌啶環之 3-位置。

9. 如申請專利範圍第 8 項之用途，其中如申請專利範圍第 8 項之化合物係為如下式 I-B 或式 I-D 所示：



其中 F 及 G 各自為 a) 氫、b) 甲基、c) 氟基、或 d) 甲氧基；及

Z 是 a) -C(O)OH、b) -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基、或 c) -C(O)NH₂。

10. 如申請專利範圍第 9 項之用途，其中

W 是 a) - (C₁-C₄) 烷基、或 b) - (C₁-C₄) 烷基-O-

(10)

；且 A 是隨意被 a) - (C₁-C₄) 烷基、b) -CF₃、c) -OCF₃、d) - (C₁-C₄) 烷氧基、e) 環丙基、f) 鹵基、g) - (C₁-C₄) 烷硫基、或 h) 羥基取代之苯基；或

W 是鍵；且 A 是 a) 噻唑基，其隨意被下列取代基取代：1) 1 或 2 個甲基，或 2) 苯基，該苯基被 i) - (C₁-C₄) 烷基、ii) -CF₃、iii) -OCF₃、iv) - (C₁-C₄) 烷氧基、v) 環丙基、或 vi) 鹵基隨意取代；或是 b) 苯基，其隨意被 1) - (C₁-C₄) 烷基、2) -CF₃、3) -OCF₃、4) - (C₁-C₄) 烷氧基、5) 環丙基、6) 鹵基、或 7) - (C₁-C₄) 烷硫基取代。

11. 如申請專利範圍第 1、2 或 3 項之用途，其中該式 I 化合物係選自下列化合物所組成之類群：

2-{3-[1-(4-異丙基-苯基胺基甲醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸；

(S)-2-{3-[1-(4-異丙基-苯基胺基甲醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸；

(R)-2-{3-[1-(4-異丙基-苯基胺基甲醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸；

2-甲基-2-(3-{1-[(4-三氟甲基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

(S)-2-甲基-2-(3-{1-[(4-三氟甲基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

(R)-2-甲基-2-(3-{1-[(4-三氟甲基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

(11)

2- (3 - { 1 - [(4 - 異 丙 基 - 苯 基) - 乙 醯 基] - 哌 啶 - 3 - 基 } - 苯 氧 基) - 2 - 甲 基 - 丙 酸 ;

(S) - 2 - (3 - { 1 - [(4 - 異 丙 基 - 苯 基) - 乙 醯 基] - 哌 啶 - 3 - 基 } - 苯 氧 基) - 2 - 甲 基 - 丙 酸 ;

(R) - 2 - (3 - { 1 - [(4 - 異 丙 基 - 苯 基) - 乙 醯 基] - 哌 啶 - 3 - 基 } - 苯 氧 基) - 2 - 甲 基 - 丙 酸 ;

2 - (3 - { 1 - [3 - (4 - 異 丙 基 - 苯 基) - 丙 醯 基] - 哌 啶 - 3 - 基 } - 苯 氧 基) - 2 - 甲 基 - 丙 酸 ;

(S) - 2 - (3 - { 1 - [3 - (4 - 異 丙 基 - 苯 基) - 丙 醯 基] - 哌 啶 - 3 - 基 } - 苯 氧 基) - 2 - 甲 基 - 丙 酸 ;

(R) - 2 - (3 - { 1 - [3 - (4 - 異 丙 基 - 苯 基) - 丙 醯 基] - 哌 啶 - 3 - 基 } - 苯 氧 基) - 2 - 甲 基 - 丙 酸 ;

2 - (3 - { 1 - [(4 - 異 丙 基 - 苯 氧 基) - 乙 醯 基] - 哌 啶 - 3 - 基 } - 苯 氧 基) - 2 - 甲 基 - 丙 酸 ;

(S) - 2 - (3 - { 1 - [(4 - 異 丙 基 - 苯 氧 基) - 乙 醯 基] - 哌 啶 - 3 - 基 } - 苯 氧 基) - 2 - 甲 基 - 丙 酸 ;

(R) - 2 - (3 - { 1 - [(4 - 異 丙 基 - 苯 氧 基) - 乙 醯 基] - 哌 啶 - 3 - 基 } - 苯 氧 基) - 2 - 甲 基 - 丙 酸 ;

2 - (3 - { 1 - [2 - (4 - 異 丙 基 - 苯 氧 基) - 2 - 甲 基 - 丙 醯 基] - 哌 啶 - 3 - 基 } - 苯 氧 基) - 2 - 甲 基 - 丙 酸 ;

(S) - 2 - (3 - { 1 - [2 - (4 - 異 丙 基 - 苯 氧 基) - 2 - 甲 基 - 丙 醯 基] - 哌 啶 - 3 - 基 } - 苯 氧 基) - 2 - 甲 基 - 丙 酸 ;

(R) - 2 - (3 - { 1 - [2 - (4 - 異 丙 基 - 苯 氧 基) - 2 - 甲 基 - 丙 醯 基] - 哌 啶 - 3 - 基 } - 苯 氧 基) - 2 - 甲 基 - 丙 酸 ;

(12)

2-甲基-2-(3-{1-[3-(4-三氟甲基-苯基)-丙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

(S)-2-甲基-2-(3-{1-[3-(4-三氟甲基-苯基)-丙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

(R)-2-甲基-2-(3-{1-[3-(4-三氟甲基-苯基)-丙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

2-甲基-2-(3-{1-[(4-三氟甲氧基-苯氧基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

(S)-2-甲基-2-(3-{1-[(4-三氟甲氧基-苯氧基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

(R)-2-甲基-2-(3-{1-[(4-三氟甲氧基-苯氧基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

(3-{1-[(4-異丙基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-乙酸；

(S)-(3-{1-[(4-異丙基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-乙酸；

(R)-(3-{1-[(4-異丙基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-乙酸；

3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸
.4-異丙基-苯酯；

(S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸
.4-異丙基-苯酯；

(R)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸
.4-異丙基-苯酯；

(13)

(S) -2-(3-{1-[(4-特丁基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

(R) -2-(3-{1-[(4-特丁基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

2-(3-{1-[(4-特丁基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸；

(S) -2-甲基-2-(3-{1-[(4-三氟甲氧基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

(R) -2-甲基-2-(3-{1-[(4-三氟甲氧基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

2-甲基-2-(3-{1-[(4-三氟甲氧基-苯基)-乙醯基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

(S) -3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸.4-異丙基-苄酯；

(R) -3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸.4-異丙基-苄酯；

3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸.4-異丙基-苄酯；

(S) -3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸.4-異丙基-苄酯；

(R) -3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸.4-異丙基-苄酯；

3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸.4-異丙基-苄酯；

(14)

2-{3-[1-(4-異丙基-苄基胺基甲醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸；

(S)-2-{3-[1-(4-異丙基-苄基胺基甲醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸；

(R)-2-{3-[1-(4-異丙基-苄基胺基甲醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸；

3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸
.4-三氟甲基-苄酯；

(S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸
.4-三氟甲基-苄酯；

(R)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸
.4-三氟甲基-苄酯；

(S)-2-甲基-2-{3-[1-(4-三氟甲氧基-苄基胺基甲醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-丙酸；

(R)-2-甲基-2-{3-[1-(4-三氟甲氧基-苄基胺基甲醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-丙酸；

2-甲基-2-{3-[1-(4-三氟甲氧基-苄基胺基甲醯基)-哌啶-3-基]-苯氧基}-丙酸；

3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸
.4-環丙基-苄酯；

(S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸
.4-環丙基-苄酯；

(R)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸
.4-環丙基-苄酯；

(15)

(S) -3-(3-羧甲氧基-4-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸.4-三氟甲基-苄酯；

(R) -3-(3-羧甲氧基-4-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸.4-三氟甲基-苄酯；

3-(3-羧甲氧基-4-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸.4-三氟甲基-苄酯；

(S) -3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-4-甲基-苯基]-哌啶-1-羧酸.4-三氟甲基-苄酯；

(R) -3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-4-甲基-苯基]-哌啶-1-羧酸.4-三氟甲基-苄酯；

3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-4-甲基-苯基]-哌啶-1-羧酸.4-三氟甲基-苄酯；

(S) -2-甲基-2-(3-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)]-噻唑-5-羰基}-哌啶-3-基)-苯氧基)-丙酸；

(R) -2-甲基-2-(3-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)]-噻唑-5-羰基}-哌啶-3-基)-苯氧基)-丙酸；

2-甲基-2-(3-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)]-噻唑-5-羰基}-哌啶-3-基)-苯氧基)-丙酸；

(S) - (2-甲基-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)]-噻唑-5-羰基}-哌啶-3-基)-苯氧基)-乙酸；

(R) - (2-甲基-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)]-噻唑-5-羰基}-哌啶-3-基)-苯氧基)-乙酸；

(2-甲基-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)]-噻唑-5-羰基}-哌啶-3-基)-苯氧基)-乙酸；

(16)

(S) -2-甲基-2-(2-甲基-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羰基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

(R) -2-甲基-2-(2-甲基-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羰基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

2-甲基-2-(2-甲基-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羰基]-哌啶-3-基}-苯氧基)-丙酸；

(R) -3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸.3-三氟甲基-苄酯；

(S) -3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸.3-三氟甲基-苄酯；

3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-哌啶-1-羧酸.3-三氟甲基-苄酯；

(S) -3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-4-甲基-苯基]-哌啶-1-羧酸.2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酯；

(R) -3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-4-甲基-苯基]-哌啶-1-羧酸.2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酯；及

3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-4-甲基-苯基]-哌啶-1-羧酸.2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酯。

12.如申請專利範圍第 1、2 或 3 項之用途，其係用於與負能量平衡有關之反芻動物疾病的舒緩式、預防式或治療式療法。

13.如申請專利範圍第 12 項之用途，其中該與負能量平衡有關之反芻動物疾病係選自由脂肪肝症候群、難產、免疫功能失調、免疫功能不全、中毒、初發酮血症、次發

(17)

酮血症、倒牛（downer cow）症候群、消化不良、無食慾、胎盤滯留、皺胃異位、乳房炎、子宮（內膜）炎、不孕、低生育率、跛足、亞急性瘤胃酸中毒、及緊迫有關之不當養份攝取所組成之類群。

14.如申請專利範圍第 1、2 或 3 項之用途，其中該式 I 化合物係於分娩前 30 天至分娩後 70 天之期間內施用。

15.如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該式 I 化合物係於分娩後之首七日期間內最多施用三次。

16.如申請專利範圍第 15 項之用途，其中該式 I 化合物係於分娩後之首 24 小時期間內施用一次。

17.如申請專利範圍第 1、2 或 3 項之用途，其係用於製造藥物以增加反芻動物之乳品質及/或乳產量。

18.如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該反芻動物是乳牛。

圖1

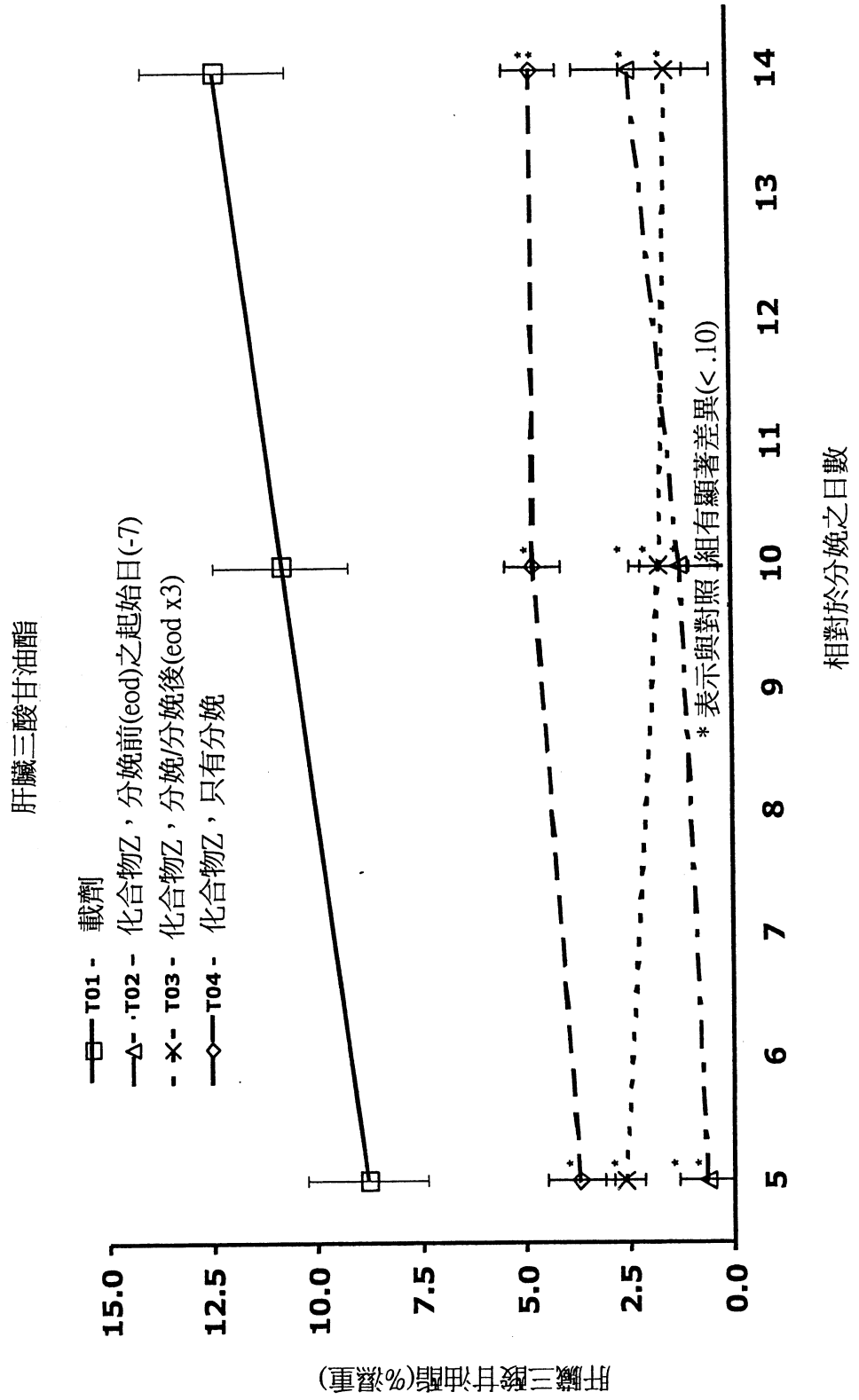


圖2

血清NEFA

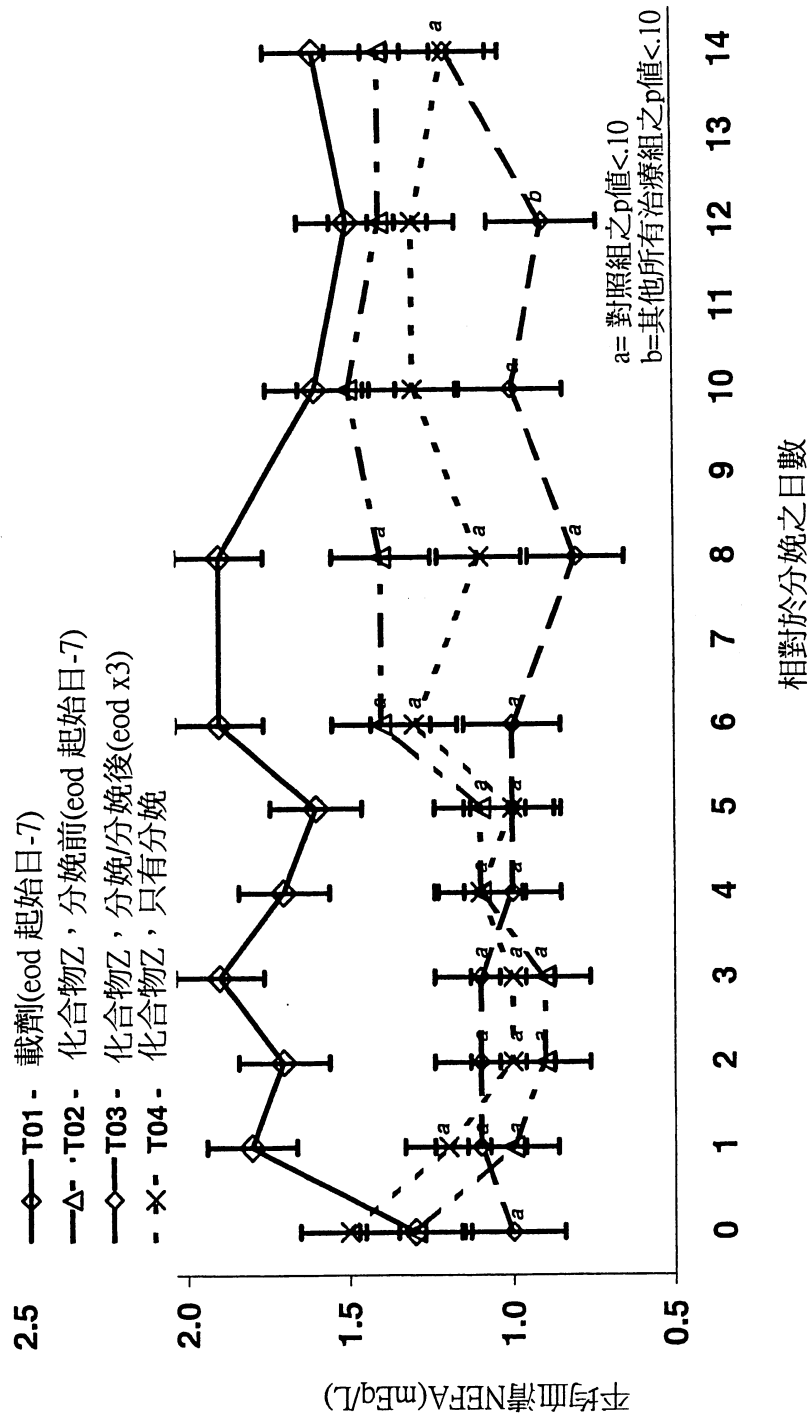


圖3

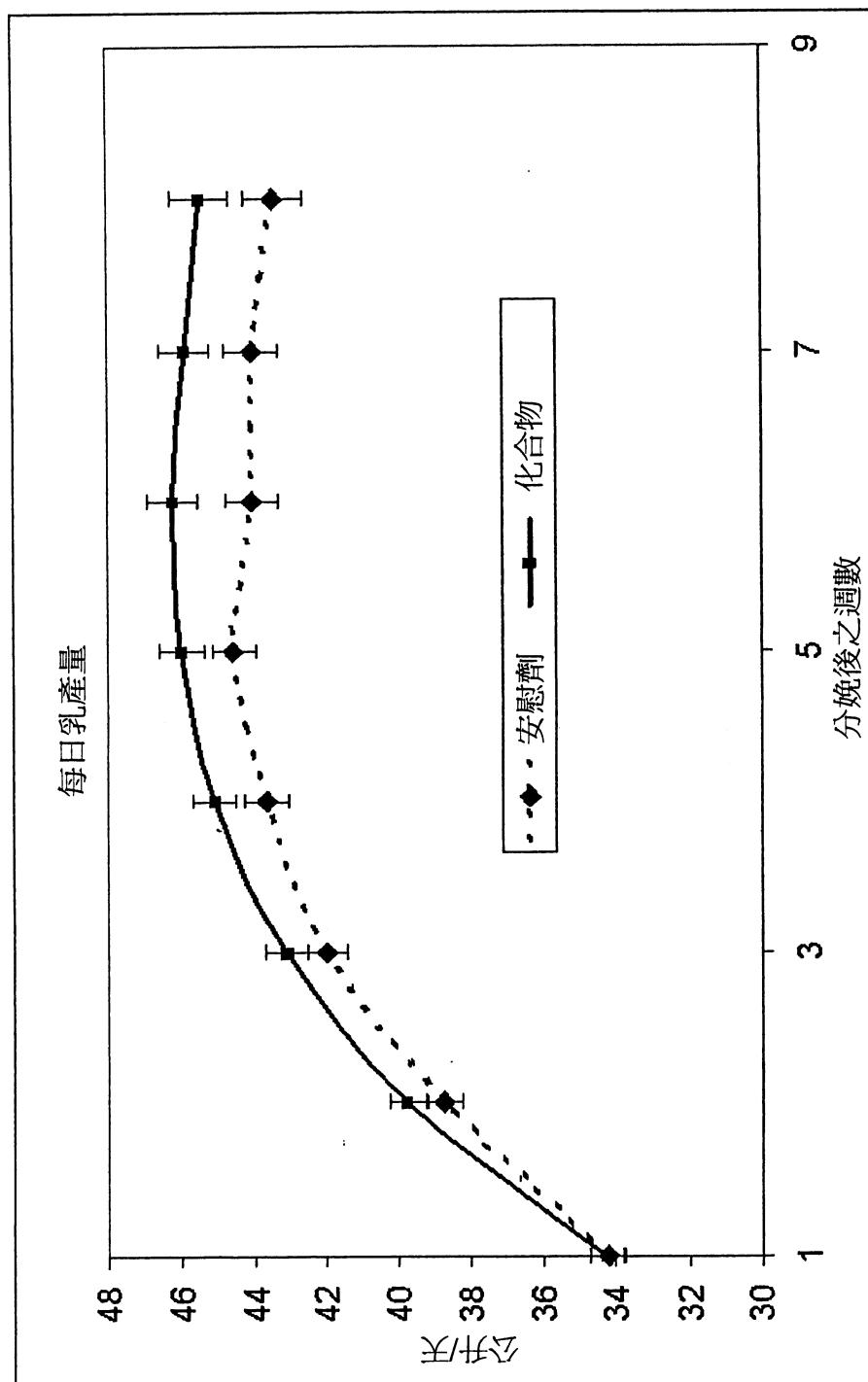
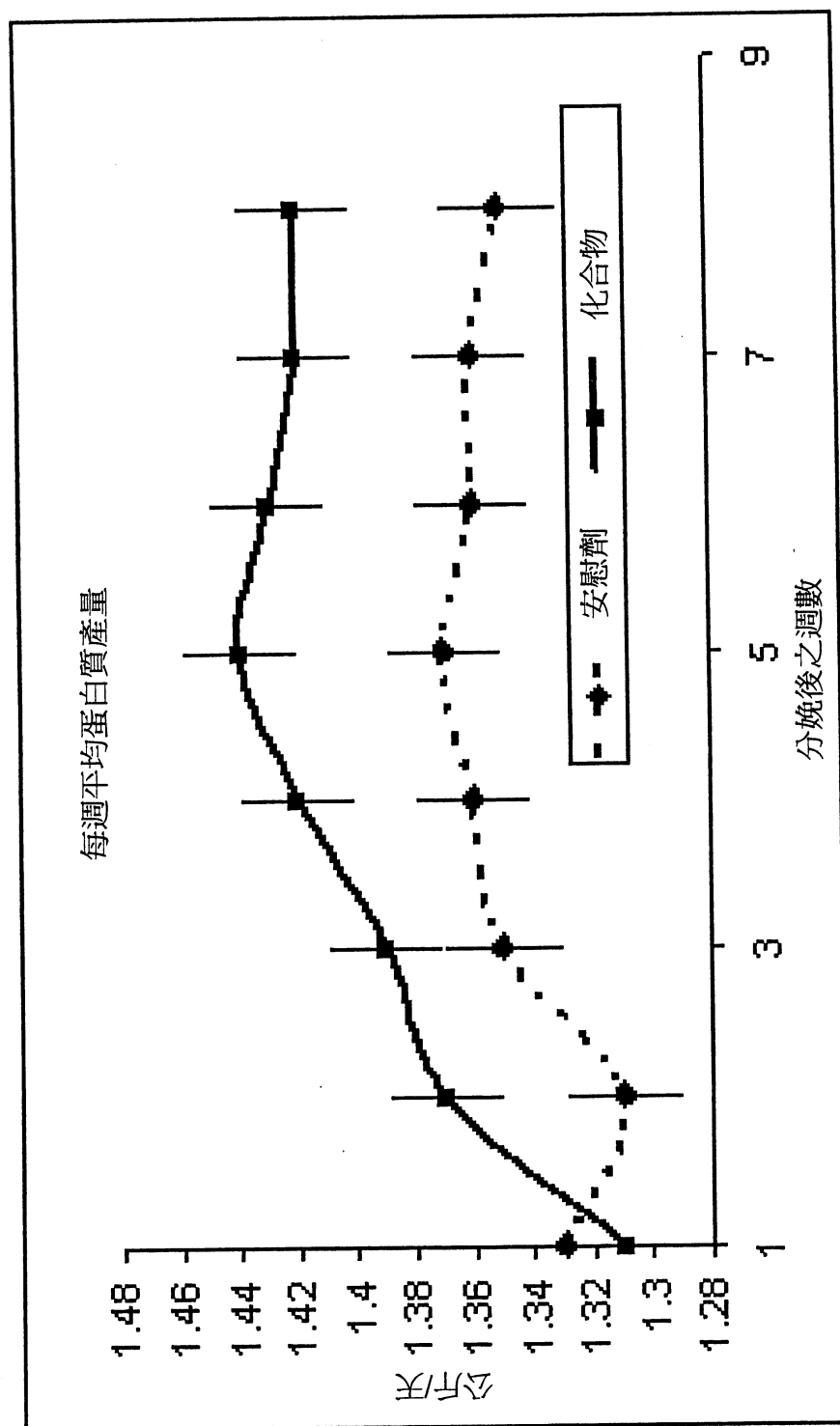


圖4



七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第 (1) 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

